

Porphyrine

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201806281
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201806281

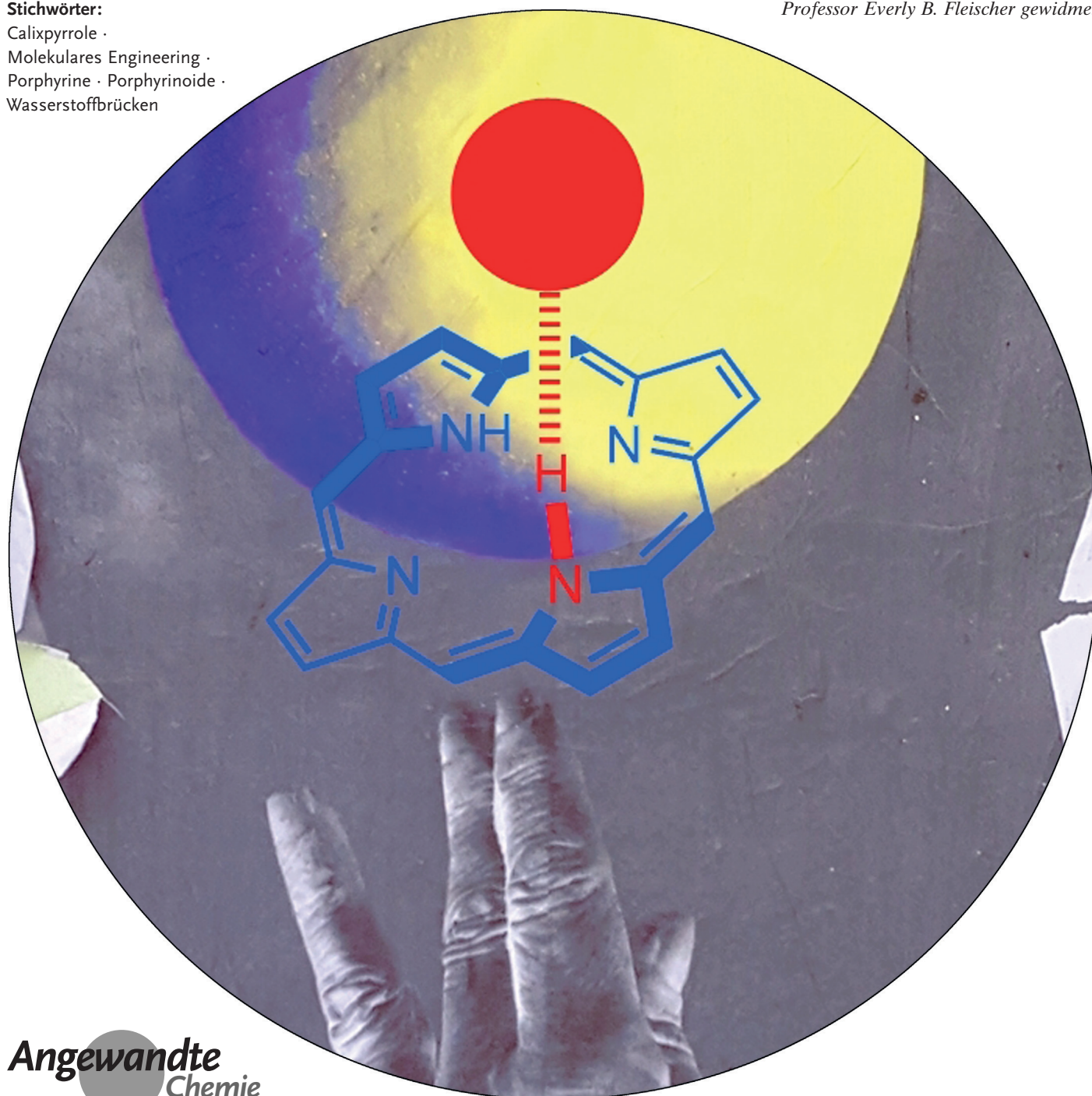
Molekulares Engineering freier Porphyrinbasen als Liganden – das N-H...X-Bindungsmotiv in Tetrapyrrolen

Marc Kielmann und Mathias O. Senge*

Stichwörter:

Calixpyrrole ·
Molekulares Engineering ·
Porphyrine · Porphyrinoide ·
Wasserstoffbrücken

Professor Everly B. Fleischer gewidmet



Die N-H-Einheiten im Kern planarer Porphyrine sind oft nicht zugänglich, um Wasserstoffbrückenkomplexe mit Akzeptormolekülen zu bilden. Dies liegt daran, dass die funktionellen Aminogruppen durch das makrozyklische System abgeschirmt sind, was die Bildung intermolekularer H-Brücken hemmt. Jedoch gibt es Methoden, um die Tetrapyrrolkonformationen so zu modulieren, dass der Vektor der N-H-Orientierung nach außen gerichtet wird, um so die Verfügbarkeit und Reaktivität der Pyrrolgruppen zu erhöhen. Mögliche Strategien dafür sind die Verwendung von Porpho(di)methenen und Phlorinen (Calixphyrinen) sowie sattelförmiger Porphyrine. Erstere bilden Hohlräume durch Unterbrechung des aromatischen Systems. Letztere sind hoch basische Systeme und können Anionen und neutrale Moleküle durch N-H...X-artige H-Brücken binden. Dieser Aufsatz beschreibt die Rolle von Porphyrin(oid)liganden in verschiedenen komplexartigen Verbindungen und diskutiert Ansätze, mittels Wasserstoffbrücken auf den Porphyrinkern zuzugreifen, das Konzept konformativer Kontrolle und davon abgeleitete neue Anwendungen, etwa in der Organokatalyse und Sensorik.

1. Einleitung

1.1. Porphyrine

Porphyrine **1** werden oft als makrozyklische Verbindungen par excellence diskutiert. Sie sind heteroaromatische Systeme mit einer reichhaltigen Metallkoordinationschemie (**2**) und hoher funktionaler Vielseitigkeit (**3**; Abbildung 1, oben). Eine Folge ihrer konformativen Flexibilität ist, dass ein Manipulieren der makrozyklischen Konformationen eine Feinabstimmung der physikochemischen Merkmale, einschließlich Bindungseigenschaften und chemischer Reaktivität, ermöglicht.^[1] Dies zeigt sich z.B. in tetrapyrrolhaltigen

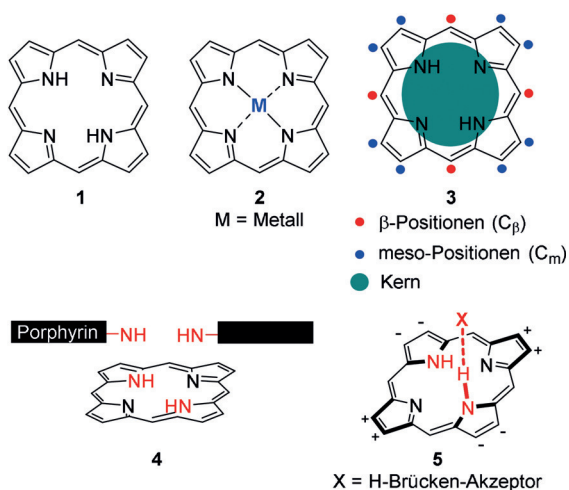


Abbildung 1. Oben: (Metallo)porphyrinmakrozyklen **1** und **2** und funktionelle Positionen einer freien Porphyrinbase **3**. Unten: N-H-Orientierung in einem planaren Porphyrin **4** und das N-H...X-artige H-Brücken-Motiv in einem nichtplanaren Porphyrin **5** (+ und – zeigen Auslenkungen über bzw. unter die 24-Atom-Ebene der kleinsten Quadrate (Δ_{24})).

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	425
2. Nichtaromatische Porphyrinoide	428
3. Zugriff auf N-H-Einheiten in Porphyrinen	432
4. Anwendungen	439
5. Zusammenfassung und Ausblick	444

Proteinen, einer der fundamentalsten Enzymklassen in der Natur, wo der gleiche Porphyrinkofaktor in einer Vielzahl chemisch unterschiedlicher Reaktionen verwendet wird. Dies ist weitgehend auf proteininduzierte makrozyklische Verbiebung der Ringsysteme zuzuführen.^[2,3] Eine Steigerung der Fähigkeit von Porphyrinen, nichtkovalente Wechselwirkungen (d.h. Wasserstoffbrücken) in Enzymen und synthetischen Systemen einzugehen, ist in erster Linie eine Folge makrozyklischer Nichtplanarität. So können nichtplanare freie Tetrapyrrolbasen wasserstoffbrückengebundene Komplexe N-H...X (**5**) unter Teilnahme der pyrrolischen N-H-Gruppen im Kern und geeigneten Substraten X bilden, während die planaren Gegenstücke (**4**) häufig nicht dazu fähig sind (Abbildung 1, unten).^[3]

Die Zahl der Forschungsbeiträge zu (nichtplanaren) Porphyrinen ist in den letzten Jahrzehnten geradezu explodiert, und heutzutage werden diese genutzt, um Fortschritte in fast jedem Bereich der Chemie, wie Analytik,^[4] physikalische Chemie,^[5] Biomedizin^[6] sowie Optik und Materialwissenschaften,^[7] aufzuzeigen und auf die Probe zu stellen. Ihre organische Chemie hat eine verblüffende Vielzahl porphyrinoider Makrozyklen hervorgebracht, die z.B. im Vergleich zum ursprünglichen 18π -Elektronensystem isomer, expandiert oder kontrahiert sind.^[8] Die Totalsynthese symmetrischer Porphyrine hat es endlich zu einem für praktische Anwendungen geeigneten Umfang gebracht, und unsymmetrisch

Die Zahl der Forschungsbeiträge zu (nichtplanaren) Porphyrinen ist in den letzten Jahrzehnten geradezu explodiert, und heutzutage werden diese genutzt, um Fortschritte in fast jedem Bereich der Chemie, wie Analytik,^[4] physikalische Chemie,^[5] Biomedizin^[6] sowie Optik und Materialwissenschaften,^[7] aufzuzeigen und auf die Probe zu stellen. Ihre organische Chemie hat eine verblüffende Vielzahl porphyrinoider Makrozyklen hervorgebracht, die z.B. im Vergleich zum ursprünglichen 18π -Elektronensystem isomer, expandiert oder kontrahiert sind.^[8] Die Totalsynthese symmetrischer Porphyrine hat es endlich zu einem für praktische Anwendungen geeigneten Umfang gebracht, und unsymmetrisch

[*] M. Kielmann, Prof. Dr. M. O. Senge
School of Chemistry, SFI Tetrapyrrole Laboratory
Trinity Biomedical Sciences Institute
Trinity College Dublin, The University of Dublin
152–160 Pearse Street, Dublin 2 (Irland)
E-Mail: sengem@tcd.ie

Die Identifikationsnummern (ORCID) der Autoren sind unter: <https://doi.org/10.1002/ange.201806281> zu finden.

© 2018 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

substituierte Porphyrine sind jetzt in vielen Fällen en gros über kurze Synthesewege oder durch geeignete Funktionalisierungsreaktionen verfügbar.^[9] Die Größe einiger Oligoporphyrine grenzt an die der Polymere,^[10] sodass das Gebiet an einen Punkt gekommen ist, wo immer mehr Publikationen Rastertunnelmikroskopie (STM) statt klassischer CHN-Analyse zur Charakterisierung nutzen.^[11] Wegen der vielen Veröffentlichungen in diesen Bereichen kann dies daher keine klassische Übersichtsarbeit sein; vielmehr werden wir hier ausgewählte illustrative Beispiele zum Darlegen der beabsichtigten Argumente nutzen.

Man könnte also danach fragen, was in der Porphyrinchemie zu tun bleibt. Ein Bereich, der bisher wesentlicher Beachtung entging, behandelt die Koordinationschemie von Porphyrinen. Das Interesse an Porphyrinen wurde zum großen Teil von deren Fähigkeit getrieben, nahezu jedes Metall im Kern zu chelieren. Viele Metallkomplexe sind katalytisch aktiv und/oder weisen eine reichhaltige axiale Koordinationschemie auf.^[12,13] Dies wird insbesondere in der Natur ersichtlich, z. B. durch Hämverbindungen (Eisenkomplexe)^[14] und ihre Rolle in der Atmung, in Elektronentransportketten und deren Beteiligung an einer Vielzahl katalytischer Reaktionen. Chlorophylle (Magnesiumkomplexe) hingegen sind photoaktive Pigmente in der Photosynthese,^[15] während der Cobaltkomplex Vitamin B₁₂ essenziell für das Funktionieren des Gehirns und Nervensystems sowie die Bildung von roten Blutkörperchen ist.^[16] Dementsprechend gibt es eine reichhaltige Koordinationschemie, die die zentralen Metalle und/oder periphere Substituenten umfasst.^[12,17]

In diesem Zusammenhang werden die pyrrolischen N-H-Einheiten im Kern so genannter freier Porphyrinbasen oft einzig als Vorstufe zur Metallierung (1→2) gesehen. Diese Gruppen gelten als im Kern „verborgen“ und nicht verfügbar für jegliche Nutzung im Bereich der supramolekularen Chemie (z. B. wie in Formel 4, Abbildung 1, gezeigt). Detaillierte Studien, die diese Gruppen einbeziehen, sind daher meist physikalisch-organische Untersuchungen zur N-H-Tautomerie, d. h. Studien zum Verhalten der N-H-Gruppen innerhalb der Porphyrinebene.^[18]

Traditionell gilt als Ligand ein Ion oder neutrales Molekül, das an Metallzentren bindet. Wir werden hier aber spezifisch Szenarien mit mehr Ähnlichkeit zur Situation und Definition von Liganden und Rezeptoren in der Biochemie diskutieren.^[19] Dort ist das Tetrapyrrol gewöhnlich an eine

viel größere Einheit gebunden, was demnach alle Porphyrine in Pigmentproteinkomplexen und Metalloproteinen als Liganden qualifiziert. Allerdings werden wir uns hier hauptsächlich auf neue Aspekte der Porphyrinchemie konzentrieren, wo die gezielte Nutzung schwacher Wechselwirkungen, d. h. Wasserstoffbrücken (des N4-Porphyrinkerns), im Fokus steht.

1.2. Koordinationstypen in Porphyrinen

1.2.1. Periphere H-Brücken

Wasserstoffbrücken sind eine Art von attraktiver elektrostatischer Wechselwirkung (schwache Wechselwirkungen) zwischen zwei polaren Gruppen, d. h. von kovalent gebundenen und polarisierten Wasserstoffatomen und elektronegativen Atomen oder Gruppen.^[20] Sie sind weit verbreitete und wichtige nichtkovalente Kräfte in biologischen Systemen wie Proteinen, Enzymen und Nukleinsäuren. Weiterhin dienen sie zur Struktur- und Funktionsbildung in Biomolekülen und um das Mikroumfeld um Metallzentren in tetrapyrrolohaltigen Enzymen zu kontrollieren. Zusätzlich sind H-Brücken teilweise für die Sekundär- und Tertiärstrukturen von Proteinen und Nukleinsäuren verantwortlich und spielen eine wichtige Rolle beim Aufbau natürlicher und synthetischer Polymere. In Anbetracht der ausgeprägten Rolle des Porphyrinmotivs in der Natur wie auch in künstlichen Systemen ist es demnach unausweichlich, die Rolle von Wasserstoffbrücken in porphyrinbasierten Anordnungen herauszustellen.^[21]

In diesem Zusammenhang scheint es logisch, zwei Hauptkategorien von H-Brücken zu definieren: a) solche, die den Tetrapyrrolkern beteiligen, und b) andere, die periphere Gruppen einbinden. Auch werden beide Typen häufig in unterschiedlichen Zusammenhängen angetroffen. Periphere H-Brückenbindung ist eine Haupttriebkraft in der supramolekularen Chemie; als Folge sind die resultierenden Gerüste üblicherweise hoch organisiert und nutzen die strukturelle Flexibilität und Vielfalt der anpassbaren Wasserstoffbrückenstärke.^[22] Auf der anderen Seite sind Wasserstoffbrücken des Tetrapyrrolkerns von Bedeutung, wenn Porphyrine als Liganden agieren. Periphere H-Brücken-Bildung wird an diesem Punkt nur kurz eingeführt, die zentrale (N-H...X-artige) Wasserstoffbrückenbindung wird aber



Marc Kielmann studierte Chemie (B.Sc.) sowie Wirk- und Naturstoffchemie (M.Sc.) an der Leibniz Universität Hannover. Während seiner Masterarbeit forschte er über Ferrocen-/Ferroceniumchemie unter der Anleitung von Prof. H. Butenschön. Er ist derzeit Doktorand bei Prof. Senge im Abschlussjahr am Trinity College Dublin, wo er an der Synthese nichtplanarer Porphyrine zur Anwendung als Organokatalysatoren und Sonden arbeitet.



Mathias O. Senge studierte Chemie und Biochemie in Freiburg, Amherst, Marburg und Lincoln. Nach der Promotion an der Universität Marburg bei Prof. Horst Senger (1989) und einem Postdoktorat bei Prof. K. M. Smith an der UC Davis habilitierte er 1996 an der FU Berlin im Umfeld von Prof. Harry Kurreck. Im Anschluss an ein Heisenberg-Stipendium (Berlin/Davis) wurde er 2002 Professor für organische Chemie an die Universität Potsdam und hält seit 2005 den Lehrstuhl für organische Chemie am Trinity College Dublin. Zu seinen Interessen zählen organische Synthesechemie, die (Bio)chemie von Tetrapyrrolen sowie Photobiologie und Photomedizin.

später als das wesentliche Element dieses Aufsatzes diskutiert. Wie wir in diesem Abschnitt zeigen werden, können beide H-Bindungs-Typen auch zusammenspielen und besonders in Kombination einzigartige Porphyrinarchitekturen liefern.

Wasserstoffbrücken spielen eine wichtige Rolle bei der Selbstorganisation und Stabilisierung von Porphyrin-J-Aggregaten, z.B. wenn periphere Hydroxygruppen mit den zentralen Stickstoffatomen eines angrenzenden Makrozyklus (6; Abbildung 2) wechselwirken.^[23]

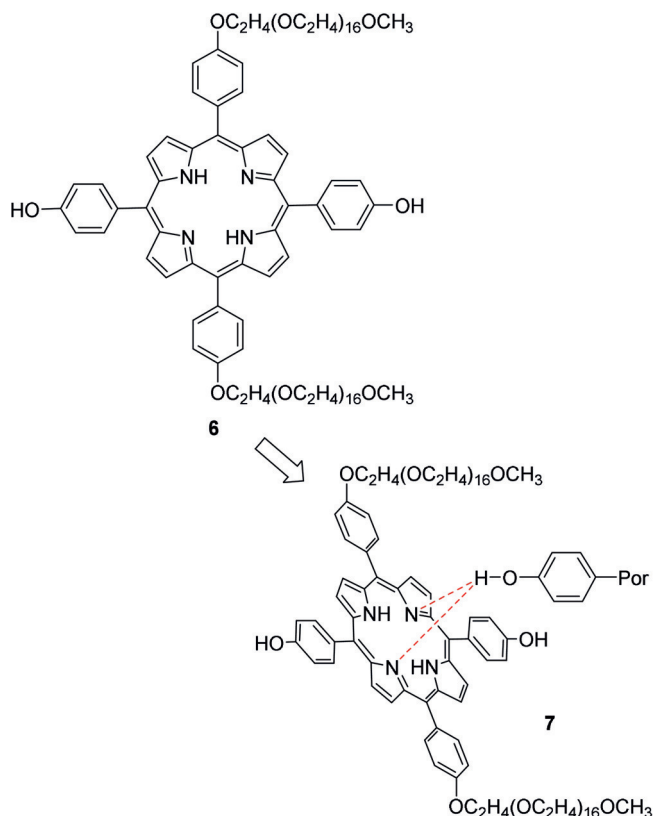


Abbildung 2. Durch periphere H-Brücken und Wechselwirkungen im Kern aus **6** gebildetes supramolekulares Porphyrin-J-Aggregat **7**. Die mögliche Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Porphyrinkern und dem Wasserstoffatom der O-H-Gruppe des benachbarten Makromoleküls wurde durch Molekülmechanik(MM)-Rechnungen nahegelegt.^[23]

Weitere Beispiele für die dirigierenden und strukturverstärkenden Merkmale von Wasserstoffbrücken finden sich in porphyrinischen Feststoffen,^[24] selbstorganisierten Monoschichten (SAMs),^[25] Nanofasern und Nanostäbchen^[26] und Nanokanälen aus 2,3,5,7,8,10,12,13,15,17,18,20-Dodecaphenylporphyrinderivaten (H_2DPP , **64**).^[27] Es wurde auch gezeigt, dass bei niedrigen Temperaturen auf einer Cu-Oberfläche adsorbiertes Protoporphyrin IX (PPIX, **71**) durch tetragonale H-Brücken zwischen den Stickstoffatomen des makrozyklischen Kerns und peripher gebundenen Carboxygruppen stabilisierte adsorbierte Schichten bildet.^[28]

Ein Beispiel aus der Natur ist das Malariapigment Hämozoin, ein Abfallprodukt der Verdauung von Blut durch Malariaparasiten, das ein unlösliches, peripher wasserstoff-

brückengebundenes Dimer aus β -Hämatin ist.^[29] Ebenso haben Wasserstoffbrücken einen entscheidenden Einfluss auf die Exzitodynamik und daher den Lichtsammelprozess selbst in Chlorosomen. Dies sind photosynthetische Antennenkomplexe einiger anaerober Bakterien.^[30] In der Zukunft könnten diese Erkenntnisse zu neuen Ansätzen für eine bionische supramolekulare Chemie führen.

Andere Anwendungen peripher wasserstoffbrückengebundener Tetrapyrrole finden sich etwa in den Materialwissenschaften, in der molekularen Elektronik sowie in der Nano- und Solartechnologie. Repräsentative Beispiele sind auf Porphyrinen basierende, H-Brücken-gebundene, organische Netzwerke (HOFs) zur selektiven Gastrennung^[31] und die H-Brücken-vermittelte reversible Selbstorganisation von Porphyrinen auf einer Oberfläche für farbstoffsensibilisierte Solarzellen (DSSCs).^[32]

1.2.2. Periphere kovalente Bindungen/Porphyrinliganden in der Biochemie

Zusätzlich zu schwächeren nichtkovalenten Bindungen nutzt die Natur auch kovalente Bindungen, um Porphyrinkofaktoren in festgelegte Anordnungen zu bringen und deren Verhalten zu steuern. Der klassische Fall sind Hämproteine, eine unverzichtbare Klasse von Porphyrinkofaktoren, die an einem breiten Spektrum von Funktionen in der Natur, wie Sauerstoffspeicherung und -transport, Elektronentransfer, Katalyse, Gaserkennung und Genregulierung, beteiligt sind.^[33] Sie stellen eine interessante Fallstudie dar, um die Effekte verschiedener Koordinationstypen in Tetrapyrrolen abzuleiten (kovalente Verknüpfung zu Proteinen (z.B. Häm *c* in Cytochrom *c*^[34]) vs. axiale Koordination (z.B. in Häm *a* in Cytochrom-*c*-Oxidase, Häm *b* in Hämoglobin und Myoglobin)).

Ein Vergleich von Hämen in verschiedenen Bindungssituationen unterstreicht die von den einzelnen Bindungsmodi herrührenden funktionellen und physikochemischen Unterschiede, z.B. Robustheit,^[35] Feinabstimmung der Redoxpotentiale über ein breites Spektrum,^[36] Wechselwirkung mit Aminosäuren, Metall-Ligand-Wechselwirkungen, Metallspinzustand^[37] und Oxidationsstufe^[38] und, womöglich, die Kinetik und Thermodynamik von Elektronentransferreaktionen selbst. Beachtenswert ist, dass eine kovalente Bindung an ein Protein oft mit konformativen Veränderungen von Häm *c* einhergeht (d.h. Nichtplanarität),^[36b,39] was z.B. das Redoxpotential des Tetrapyrrols beeinflusst (siehe Abschnitt 3.3).^[37,40] Somit zeigt die Natur die entscheidende Rolle der unterschiedlichen Bindungstypen in Porphyrinen auf und liefert dabei eine der interessantesten Fallstudien zum molekularen Engineering von Tetrapyrrolen.

In vielen Studien wurden Tetrapyrrole außerdem zum Erlangen eines besseren Verständnisses der biologischen Rolle nichtplanarer Porphyrin-/Porphyrinoidkonformationen^[41] und konformativer Kontrolle in Enzymen^[3a,42] verwendet. Es wurden bereits zahlreiche Proteinkristallstrukturen gelöst, in denen die Tetrapyrrole verbogene Makrozyklen aufweisen^[43] und dazu noch eine beachtliche Flexibilität zeigen.^[44] Es gibt eine Fülle struktureller Studien, einschließlich unserer eigenen,^[45] wo der Fokus auf schwachen

Wechselwirkungen und abstimmbaren Eigenschaften in Porphyrin-Protein-Komplexen liegt.

2. Nichtaromatische Porphyrinoide

Ehe wir den Fokus auf „wahre“ Porphyrine richten, muss ein Blick auf eine Reihe nichtaromatischer Tetrapyrrole geworfen werden, denn in diesen wurden die N-H-Einheiten bereits häufig zur Wasserstoffbrückenbindung von Ionen und Kleinmolekülen genutzt.^[46] Die aromatische Konjugation ist in solchen System durch sp^3 -hybridisierte meso-Kohlenstoffatome gestört. Dies führt zu Makrozyklen mit isolierten Pyrroleinheiten, die Hohlräume bilden. Die isolierten Pyrroleinheiten können sich leicht aus der mittleren Ebene neigen und sind daher als Wasserstoffbrückendonoren zugänglich. Dies steht im Gegensatz zur Situation in starreren und häufig planaren Porphyrinen. Alles in allem ist dies eine Grundvoraussetzung für die reichhaltige Koordinationchemie, die sich um diese Liganden dreht.

2.1. Calix[4]pyrrole

Octamethylcalix[4]pyrrol (**8**), ein Tetrapyrrol mit vier sp^3 -hybridisierten meso-Kohlenstoffatomen, wurde erstmals von Baeyer beschrieben und aus Aceton und Pyrrol synthetisiert („Azetonpyrrol“; Abbildung 3).^[47] Seither wurden Calix[4]pyrrole (Porphyrinogene) und ihre Analoga, einschließlich der Metallkomplexe, ausgiebig untersucht und gelten nun als vielseitige und häufig verwendete Liganden zur Komplexierung von Ionen und neutralen Molekülen durch H-Brücken mit den zentralen Pyrrolen.^[48]

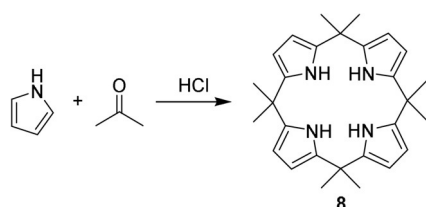


Abbildung 3. Die erste Synthese eines Calixpyrrols **8** durch Baeyer mittels säurekatalysierter Kondensation von Aceton und Pyrrol.^[47]

Allerdings dauerte es mehr als ein Jahrhundert, bis nach der anfänglichen Entdeckung ein „Goldfieber“ bezüglich der Verwendung von Calixpyrrolen und verwandten Verbindungen als Liganden aufkam. Dieses brachte schließlich hunderte Analoga hervor, die anschließend in einer Vielzahl von Sensorikstudien verwendet wurden.^[49] Angesichts der Gegenwart von althergebrachten pyrrolischen H-Brückendonoren wurden Porphyrinogene als klassische, aber trotzdem neuartige Anionenbinder betrachtet, die in Lösung wie auch im festen Zustand häufig Halogenide, Dihydrogenphosphat, Carboxylat und andere Analyten komplexieren können.^[50–52] Dabei zeigen sie eine Präferenz für kleine Fluoridanionen gegenüber anderen Gästen, was der Größe des zentralen Hohlraums zuzuschreiben ist (Größenausschluss).^[51,53] Be-

merkenswerterweise kann Ligation selbst im festen Zustand auftreten.^[54]

Im Unterschied zu den meisten Porphyrinen, wo die konformative Flexibilität limitiert ist,^[55] modifizieren Calix[4]pyrrole ihre Form, um Gäste zu beherbergen. In Abwesenheit von Substraten nehmen sie häufig eine 1,2-alternierende Konformation ($\uparrow\uparrow\downarrow\downarrow$) an und wechseln bei der Bindung von Anionen zu kegelartigen Formen ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$),^[51a] während 1,3- ($\uparrow\downarrow\uparrow\downarrow$) und 1,2-alternierende Formen mit neutralen Substraten gebildet werden (Abbildung 4).^[56] Als Ergebnis entstehen durch die vier Pyrrolringe definierte aromatische Hohlräume, in denen Wirtmoleküle gebunden werden, was als konformative Antwort auf die Substrate erwogen werden kann.^[57]

Viele qualitative, quantitative und theoretische Studien sind zu solchen Tetrapyrrolen durchgeführt worden. Beispiele sind etwa die Verbindungen **9–15**, deren Bindungskonstanten verglichen wurden und deren Abhängigkeit von elektronischen Eigenschaften und der Stereochemie bestimmt wurde. Dies ermöglichte einen besseren mechanistischen Einblick in die entsprechende Wirt-Gast-Chemie (Abbildung 5).^[51a,59]

Die Komplexierung von neutralen Molekülen ist normalerweise aufgrund der niedrigen Assoziationskonstanten

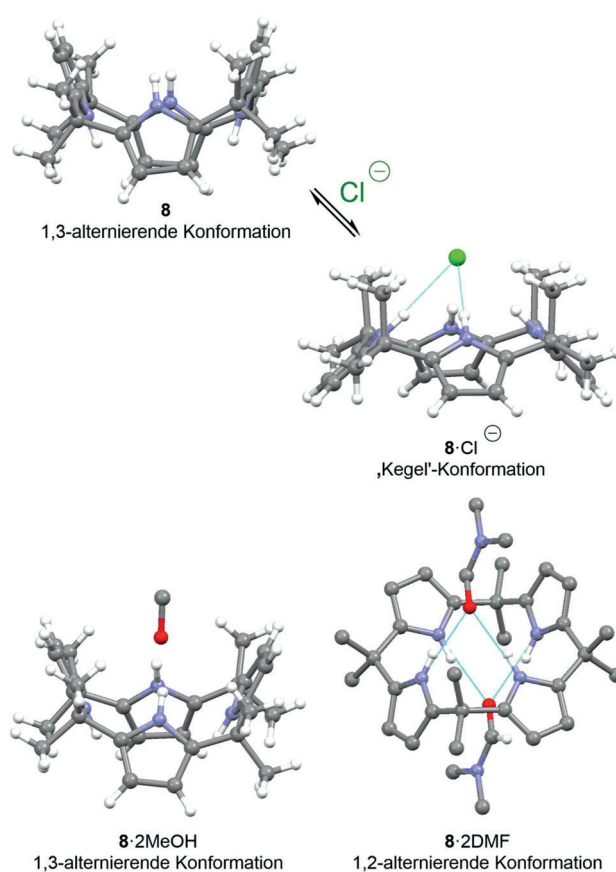


Abbildung 4. Typische Konformationen von Calix[4]pyrrolen und ihre Strukturen im Kristall. Oben: Während der Ligand **8** (CCDC: VUSFIY01) in ungebundener Form 1,3-alternierend ist, wechselt er zu einem „Kegel“ in **8-Cl⁻** (CCDC: TEQK1J), um das Anion zu binden.^[51a] Unten: Die Komplexe **8-2MeOH** (RECPEU) und **8-2DMF** (RECPIY; nichtwesentliche Wasserstoffatome ausgelassen) mit neutralen Liganden sind 1,3- bzw. 1,2-alternierend.^[56a,58] DMF = Dimethylformamid.

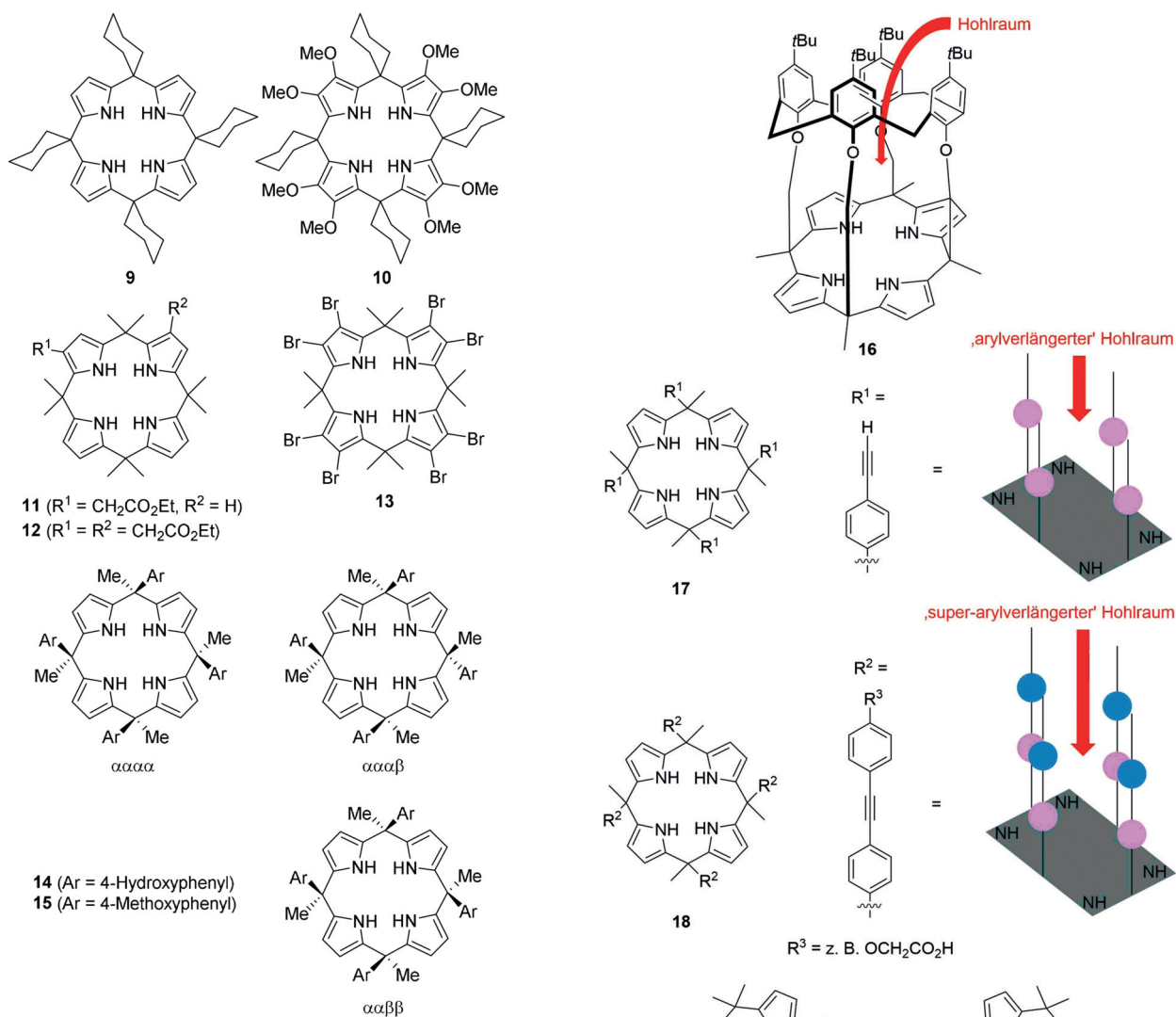


Abbildung 5. Einige funktionalisierte und stereoisomere Calix[4]pyrrole, die in Bindungsstudien verwendet wurden. Dadurch konnten die Effekte von C_m - als auch C_β -Substitution verglichen werden.^[51a,59] Die Kennzeichnungen α und β beschreiben die Orientierung der Arylsubstituenten (nach „oben“ oder „unten“).

schwierig.^[56a] Dennoch wurde eine große Zahl von neutralen H-Brücken-gebundenen Rezeptor-Substrat-Komplexen mit Calix[4]pyrrolen beschrieben. Diese bildeten sich z.B. mit Alkoholen, Amiden, einer großen Auswahl sauerstoffhaltiger Spezies und Pyridyl-*N*-oxid.^[56,60] Durch das ständig wachsende Repertoire an Funktionalisierungstechniken wurden weiterhin strukturell anspruchsvollere Rezeptoren hergestellt, die alle auf Calix[4]pyrrolen basieren (z.B. **16–19**; Abbildung 6).^[53b,c,56b,60–64]

Calixpyrrolabhängige Erkennungsmethoden wurden ausführlich von Gale und Sessler besprochen.^[65] Optische Sonden basieren häufig auf kovalent verknüpften kolorimetrischen oder fluorezierenden Reportergruppen, wo eine Störung der elektronischen Eigenschaften bei Komplexbildung in einem visuellen oder fluorezenz-basierten Signal resultiert (Fluoreszenz oder Fluoreszenzauslöschung).^[52,66] Ein zweiter Ansatz umfasst einen Verdrängungsassay, wo ein anfänglicher Wirt-Gast-Komplex bei Zusatz eines stärker koordinierenden

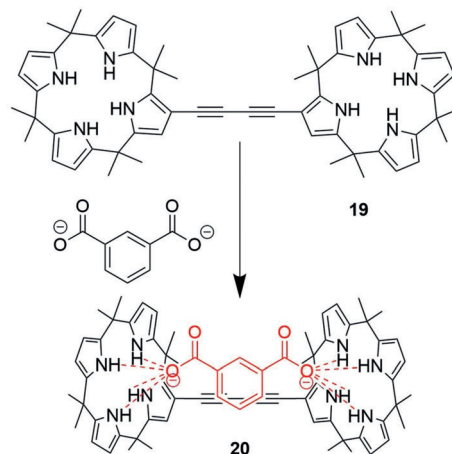


Abbildung 6. Ausgewählte Beispiele fortschrittlicher Tetrapyrrolrezeptoren: Calix[4]aren-Calix[4]pyrrol-Pseudodimer **16**,^[64] „arylerweiterte“ and „super-arylerweiterte“ Systeme **17** und **18**^[60] sowie der dimere Anionenbindungskomplex **19** in freier und gebundener Form (**20**).^[62c]

Analyten dissoziiert, was sich in einer Farbveränderung äußert (Abbildung 7).^[53a] Andererseits werden bei elektrochemischen Methoden ionenselektive Elektroden,^[67] diskrete redoxaktive molekulare Rezeptoren^[68] und chemisch modifizierte Elektroden verwendet.^[69]

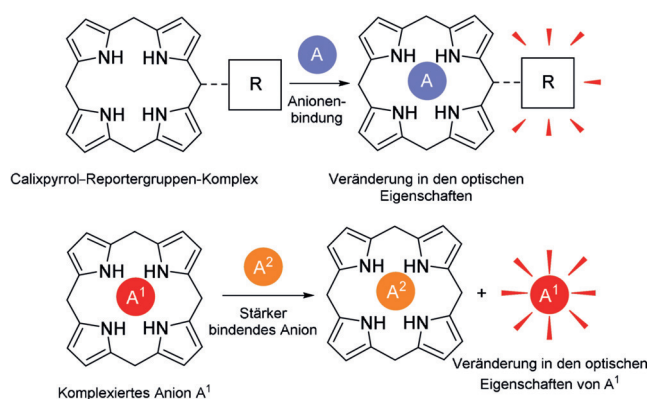


Abbildung 7. Illustration calixpyrrolbasierter optischer Sonden. Oben: kovalent gebundenes Tetrapyrrol-Reportergruppen-Konjugat; unten: Verdrängungsassay.

H-Brücken-bildende Calix[4]pyrrole wurden auch als feste Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)-Materialien in Form von modifizierten Kieselgelen zur Trennung von Anionen und neutralen Substraten, so wie Aminosäuren und (Oligo)nukleotiden, verwendet.^[70] Als leistungsfähige Lewis-saure Multiwasserstoffbrückendonoren haben sie organokatalytische Eigenschaften und aktivieren Substrate, z. B. in Diels-Alder-Reaktionen und diastereoselektiven vinylogenen Additionen (Abbildung 8).^[71] Weiterhin können Calix[4]pyrrole regioselektive O-Alkylierungen und -Acylierungen unterstützen.^[72]

Ein neuerer Übersichtsartikel von Kim and Sessler diskutiert schwache Wechselwirkungen und Calix[4]pyrrole als molekulare Behälter für Ionentransport und als molekulare Schalter.^[73] In dieser Hinsicht stellen sie wichtige Bausteine für Funktionsmaterialien dar. Beispiele sind etwa selektive Rezeptoren und Extraktionsmittel für Anionen und Ionenpaare über Phasengrenzen und Membranen und reizempfindliche Materialien.^[74] Aufgrund ihrer bemerkenswerten nichtkovalenten Bindungseigenschaften und Fähigkeit, Dimere, Trimere^[62b, 75] und Aggregate höherer Ordnung zur selektiven Einkapselung^[76] und allosterischen Bindung von Gästen zu bilden, sind sie mittlerweile fest in der supramolekularen Chemie etabliert.^[77] Dies schließt auch die Komplexierung von nitroaromatischen Sprengstoffen und Fullerenen ein (Abbildung 9 A). Weiterhin wurden Calix[4]pyrrole als Wirkstofftransporter und Enzymmimetika verwendet. Eine weitere Publikation diskutiert diese Stoffklasse als mögliche Antitumorwirkstoffe, da beobachtet wurde, dass entsprechende synthetische Ionenträger zum Zelltod durch Chloridionentransport führen.^[78] Weiterhin wurde gezeigt, dass selbst das einfache Calix[4]pyrrol **8** ein Antagonist des G-Protein-gekoppelten Rezeptors (GPER-1) ist.^[79]

2.2. Calix[4]phyrine: Phlorine, Porphomethene und Porphodimethene

Die formale Zwei-, Vier-, oder Sechs-Elektronen-Oxidation der oben beschriebenen nichtaromatischen Makrozyklen führt zu Calix[4]phyrinen. Diese zeigen eine partielle Ana-

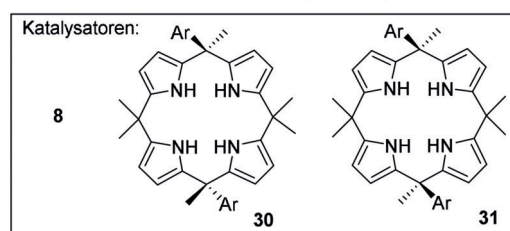
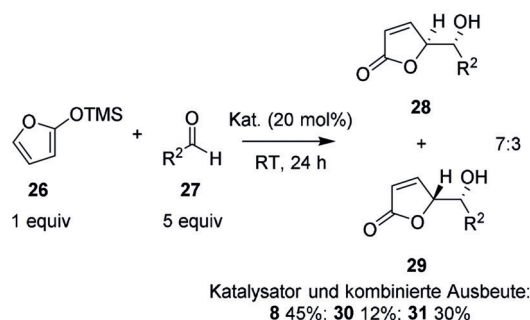
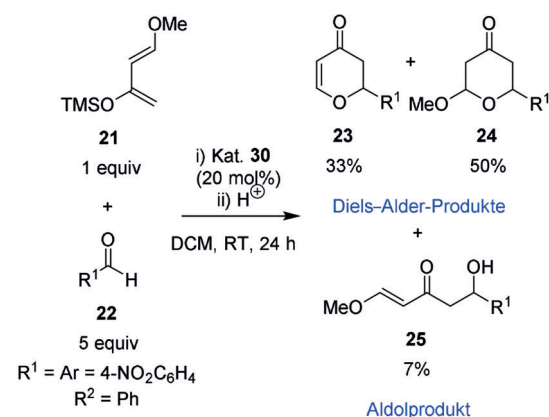


Abbildung 8. Calix[4]pyrrol-Organokatalysatoren. Oben: Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen Danishefskys Dien **21** und dem aromatischen Aldehyd **22** in Gegenwart von **30** liefert eine Mischung aus **23–25**.^[71a] Unten: Synthese von γ -Butenoliden **28** und **29** über vinylogene Addition von **26** und **27** in Gegenwart der Calixpyrrole **8** bzw. **30** oder **31**.^[71b] DCM = Dichlormethan, TMS = Trimethylsilyl.

logie sowohl zu Porphyrinen als auch zu Calix[4]pyrrolen, da sie eine Mischung von sp²- und sp³-hybridisierten meso-artigen Positionen enthalten. Die partielle Unterbrechung der Konjugation verursacht außerdem eine Anzahl von einzigartigen Strukturmerkmalen, da die sp³-Kohlenstoffatome das π -System stören und so die Molekülform und -flexibilität signifikant modifiziert werden. Gleichmaßen wirken immer noch von peripheren Gruppen herrührende elektronische Induktionseffekte, sodass funktionelle Substituenten für eine Feinabstimmung von Konformationen und chemischen Eigenschaften genutzt werden können.^[80]

Die ersten Beispiele rationaler Calixphyrinsynthesen schließen säurekatalysierte Zyklisierungsreaktionen zwischen Ketonen und pyrrolischen Vorstufen mit ein (Abbildung 9 B).^[81] Weitere Methoden sind beispielsweise Buchlers reduktive Methylierung für Metalloporphodimethene^[82] und Substitutionsreaktionen.^[83] Die erhaltenen Produkte sind gewöhnlich stark verbogen und zeichnen sich durch strukturbedingte Hohlräume und zugängliche innere Stickstoffatome

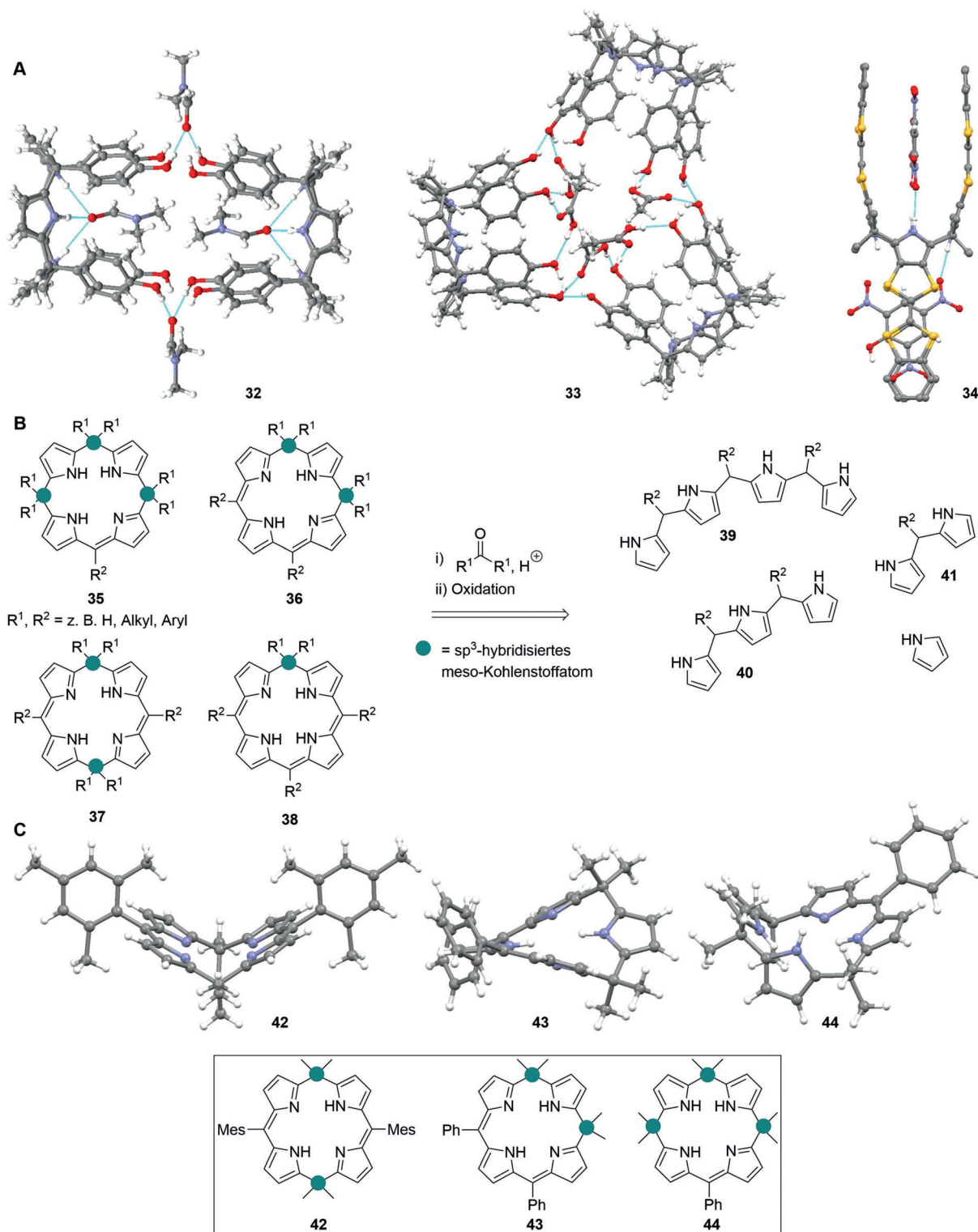


Abbildung 9. A) Ansichten^[58] ausgewählter calix[4]pyrrolbasierter Supramoleküle im Kristall. Durch H-Brücken mit DMF verbundenes Dimer **32** (CCDC: MAVZIS) und durch AcOH verbundenes Trimer **33** (CCDC: MAVZOY).^[62b] Homotrimer allosterischer Calix[4]pyrrolrezeptor **34** (GUNDUP) mit gebundenem 2,4,6-Trinitrophenol.^[72] B) Säurekatalysierte Kondensation von Pyrrol und den pyrrolischen Synthesebausteinen **39–41** mit Ketonen zur Synthese der Calixphyrine **35–38** (mit Differenzierung der Calix[4]phyrine in Porphomethene **35**, 5,10-Porphodimethene **36**, 5,15-Porphodimethene **37** und Phlorine **38**). C) Strukturen^[58] nichtplanarer Calix[4]phyrine im Kristall: **42** (CCDC: LISSIP), **43** (QENDOC) und **44** (QENDIW).^[81]

aus (Abbildung 9C), was das Binden von Substraten unterstützen könnte.

Es muss jedoch erwähnt werden, dass der Calixpyrrolkern, wie in Porphyrinen, sowohl aus Amino- als auch aus Iminogruppen besteht. Damit ist faktisch eine geringere Anzahl an N-H-Einheiten als bei den analogen Calixpyrrolen vorhanden, um mit Gastmolekülen zu wechselwirken. Dies mag der Grund für die weniger ausgeprägte Rezeptorchemie sein, die bisher für diese Klasse von Makrozyklen beschrieben wurde.^[84] Trotzdem wurden einige H-Brücken-Komplexe zwischen (expandierten) Calixpyrrolen und diversen Substraten beobachtet (Abbildung 10).^[85] Diese lassen letztlich doch auf eine reichhaltige zukünftige Rezeptorchemie, einschließlich enantiomerer Erkennung, schließen.^[86]

Calixpyrrole sind, wie Porphyrine, basisch und binden Protonen an ihre Iminofunktionen. Interessanterweise sind allerdings die entsprechenden Dikationen stärker konjugiert

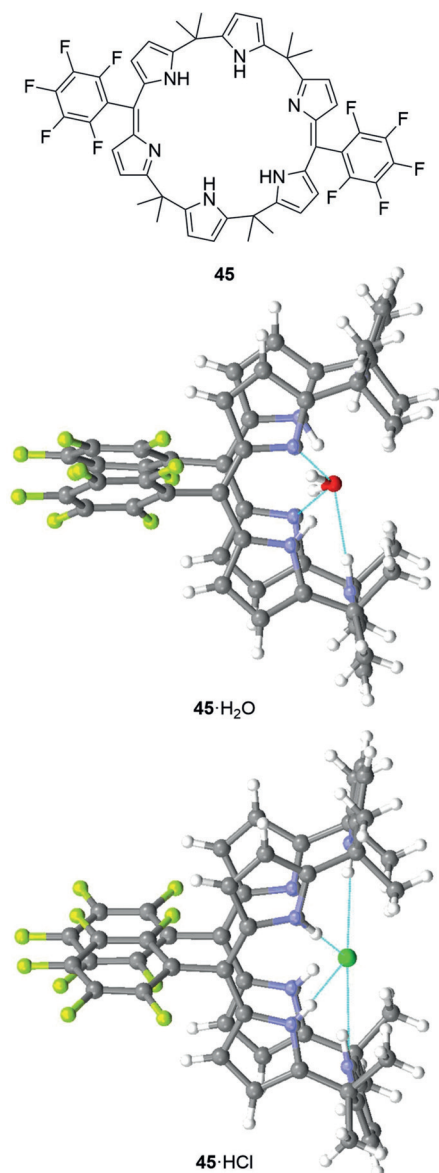


Abbildung 10. Expandiertes Calixpyrrol **45** und die Strukturen zweier seiner Wasserstoffbrückenkomplexe im Kristall: **45**·H₂O (CCDC: XETYUQ) und **45**·HCl (XETZAX).^[58,85]

and daher stabiler als die neutralen Spezies.^[86b] Dies zeigt wieder einmal den vielfältigen Charakter von Calixpyrrolen als Makrozyklen mit partiellen Merkmalen von Calixpyrrolen wie auch Porphyrinen. In praktischer Hinsicht bilden sich kernprotonierte Calix[4]pyrrole in Gegenwart von Säuren, wobei Säureanionen darauffolgend an den (protonierten) Kern wasserstoffbrückengebunden werden. In derartigen Komplexen (z. B. **46**) sind die Pyrrolringe signifikant aus der mittleren Ebene gekippt. Abhängig von der Molekülgeometrie können die meso-Wasserstoffatome an einer weiteren Stabilisierung dieser Salze beteiligt sein (Abbildung 11).^[87]

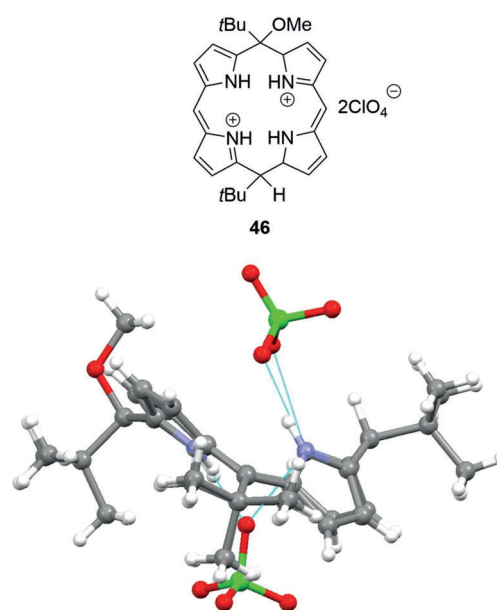


Abbildung 11. Molekülstruktur des Calix[4]pyrrolsalzes **46** im Kristall (CCDC: HETDEP).^[58,87]

Alle diese Ergebnisse zeigen, dass die Protonierung des Tetrapyrrolkerns eine Möglichkeit ist, das Rezeptorpotential der Moleküle mittels Ringverbiegung und Zugänglichmachung der zentralen Stickstoffatome zu erhöhen. In der Folge diskutieren wir im Detail, wie sich diese vielversprechende Strategie zur konformativen Kontrolle von Porphyrinen anwenden lässt.

3. Zugriff auf N-H-Einheiten in Porphyrinen

Der kurze Blick auf nichtaromatische Porphyrinanaloga zeigt, dass diese in vielen auch für Porphyrine wünschenswerten Anwendungen involviert sind (z. B. Organokatalyse und eine reichhaltige Rezeptorchemie). Bisher ist es wegen ihrer Planarität und Starrheit sowie der Gegenwart von „nur“ zwei N-H-Donoren (statt bis zu vier in Porphyrinoiden) aber schwierig, Porphyrine im gleichen Umfang anzuwenden. Allerdings kann eine gesteigerte Verfügbarkeit – und daher Reaktivität – der Amino- und Iminogruppen durch rationale Änderung ihrer Orientierung aus der Ebene mittels molekularem Engineering verwirklicht werden.

Es gibt verschiedene Methoden, das makrozyklische Gerüst auf solche Weise zu verbiegen (Abbildung 12).^[1,88]

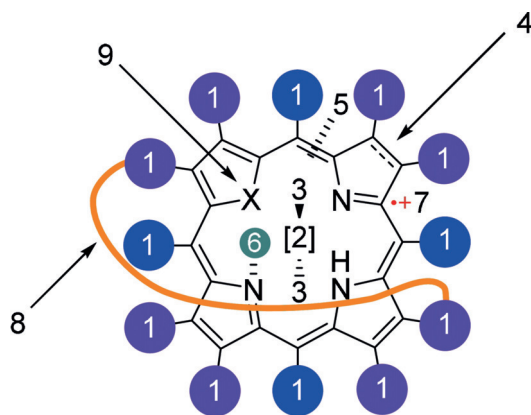


Abbildung 12. Möglichkeiten, die Konformation des Makrozyklus zu beeinflussen: 1) Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten; 2) Metallierung; 3) axiale Liganden; 4) Grad der Reduktion; 5) Unterbrechung des konjugierten Systems (siehe Abschnitt 2); 6) N-Alkylierung, -Arylierung oder Protonierung; 7) Radikalkationenbildung; 8) intramolekulare kovalente Verknüpfung der meso- oder β -Pyrrolpositionen; 9) Heteroatomsubstitution. Kern- und Gerüstumwandlungen sind ebenfalls möglich.

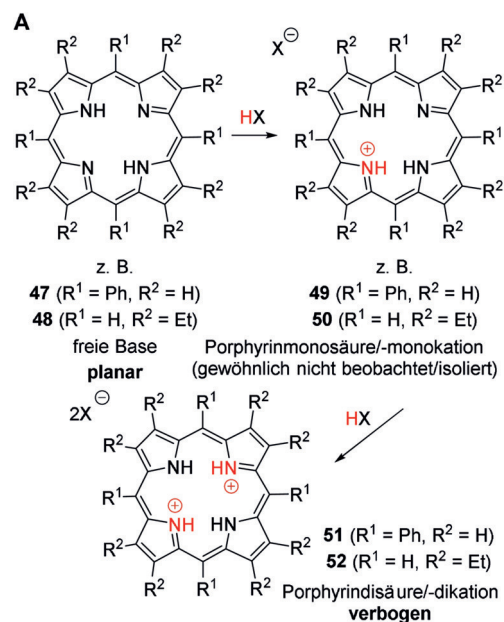
Hier werden wir uns jedoch auf zwei der praktikabelsten und meistgenutzten Strategien konzentrieren, nämlich die Kernprotonierung und periphere Substitution. Die verschiedenen anderen Ansätze liegen daher außerhalb des Umfangs dieser Übersichtsarbeit. Die hier beschriebenen Herangehensweisen sind auch für den Wirkmechanismus der natürlichen Chelatase relevant; dies sind Enzyme, die Porphyrinringverbiegung als Teil ihres Mechanismus verwenden.

Es sei auch angemerkt, dass Corrole, expandierte-, N-invertierte Porphyrine und andere Analoga ebenfalls eine vielfältige (Chemo)rezeptorchemie aufweisen, die derjenigen „echter“ Porphyrine gleichkommt. Hier gibt es aber bereits neuere Übersichten,^[4a] und sie werden daher nicht diskutiert.

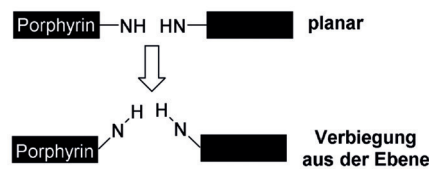
3.1. Porphyrin(dij)kationen

Porphyrinkationen werden leicht in Form von Kerndisäuren durch Protonierung der internen Iminogruppen gebildet (Abbildung 13 A). Dies geht mit einer Verbiegung des Makrozyklus einher, was den Vektor der N-H-Orientierung nach außen lenkt (Abbildung 13 B). Gleichzeitig verstärkt diese strukturelle Manipulation drastisch die Kapazität der Aminogruppen, mit kleinen Molekülen und Ionen zu wechselwirken. Aufgrund ihres Potentials, Wasserstoffbrücken mit Gegenionen zu bilden, können Porphyrinkationen dementsprechend als Anionensonden betrachtet werden (Abbildung 13 C).^[3]

Tatsächlich zeigen die Strukturen solcher Porphyrinsalze im Kristall gravierend nichtplanare Geometrien der Makrozyklen auf. Dies ist ein Resultat sterischer Wechselwirkungen im überfüllten Kern wie auch elektrostatischer Abstoßung der partiell positiven Pyrrolstickstoffatome.^[89] In den meisten Fällen führt Protonierung zur Bildung sattelverbogener (*saddle*-artiger) Porphyrine mit 1,3-alternierender Pyrrolschrägstellung (abwechselnd nach „oben“ und „unten“, $\uparrow\downarrow\uparrow\downarrow$, z. B. in



B



C

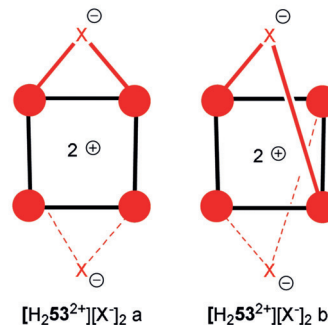
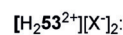
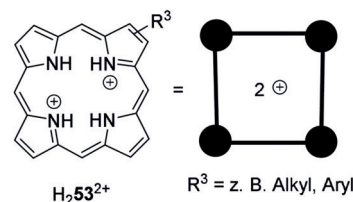


Abbildung 13. A) Protonierung freier Porphyrinbasen, z. B. 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (H_2TPP , **47**) oder 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaethylporphyrin (H_2OEP , **48**), durch Säuren HX resultiert in der Bildung von Porphyrindikationen und ihren Salzen, z. B. $[\text{H}_4\text{TPP}^{2+}][X^-]_2$ (**51**) oder $[\text{H}_4\text{OEP}^{2+}][X^-]_2$ (**52**). Dies verläuft über ein Monokation, z. B. **49** oder **50**, das meist nicht isoliert werden kann. $X^- = \text{Säureanion}$. B) Illustration der Verbiegung in Porphyrinen/Porphyrinkernsäuren. C) Porphyrinsalze, z. B. $[\text{H}_2\mathbf{53}^{2+}][X^-]_2$, sind H-Brückenbindungs-Komplexe, wo verschiedene Konformationen, so wie $[\text{H}_2\mathbf{53}^{2+}][X^-]_2$ a und b, denkbar sind.

54).^[90] Dennoch sind einzelne Fälle 1,2-alternierender Formen ($\uparrow\downarrow\uparrow\downarrow$) beobachtet worden, z. B. in 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaalkylporphyrindisäuresalzen wie **55** (Abbildung 14).^[90a,91]

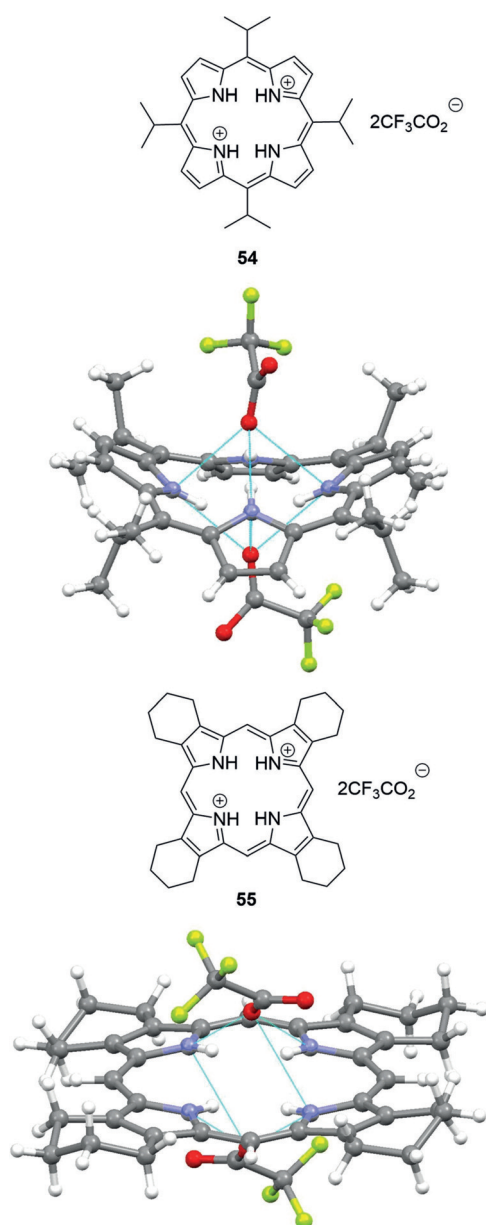


Abbildung 14. Oben: Ansicht der Molekülstruktur des Porphyrinsalzes **54** im Kristall (CCDC: KIBMEN).^[58,90b] Unten: Ansicht der Molekülstruktur von **55** im Kristall (YEVKAL).^[58,91]

Die Frage, wie sehr das Porphyrinsystem verbogen werden kann oder ob es einen Bruchpunkt gibt, ist ausgiebig diskutiert worden, und ein Verständnis dieses Ansatzes ist notwendig, um auf schwachen Wechselwirkungen basierende Sonden zu entwickeln. Dementsprechend wurde gezeigt, dass periphere- (siehe Abschnitt 3.3) und sterische Spannung des Kerns^[88] (d. h. Protonierung und N-Substitution)^[91,92] einige der wichtigsten Stellschrauben sind, um konformative Kontrolle auf die Makrozyklen auszuüben.^[1] So ergab eine Studie, dass das Di(trifluoracetat)-Salz von **56** (**57**) eines der verbogensten bisher beschriebenen Porphyrine ist.^[91] Ein Vergleich mit dem weniger verbogenen analogen Salz von **47** (**58**) weist deutlich auf die zusätzlich verbiegenden Effekte peripherer Substituenten hin. Diese sind an repulsiven *peri*-

Wechselwirkungen beteiligt, die dafür sorgen, dass ein Porphyrin wie **56** selbst ohne Protonierung „vorverbogen“ ist. Folglich wurde durch Vergleich dodecasubstituierter freier Porphyrinbasen (z. B. **56**) mit ihren Kationen (z. B. **57**) ein Anstieg der Nichtplanarität von nur 13–25 %, abhängig von den jeweiligen Substituenten, vermerkt. Gleichzeitig ist dieser Effekt in sterisch ungehinderten Systemen (z. B. **47**) deutlich stärker, worin Protonierung in einer Verbiegung von bis zu 300 % resultieren kann (**47**→**58**). Insgesamt lässt dies also darauf schließen, dass es einen maximalen Verbiegungsgrad für Porphyrine gibt (Abbildung 15).

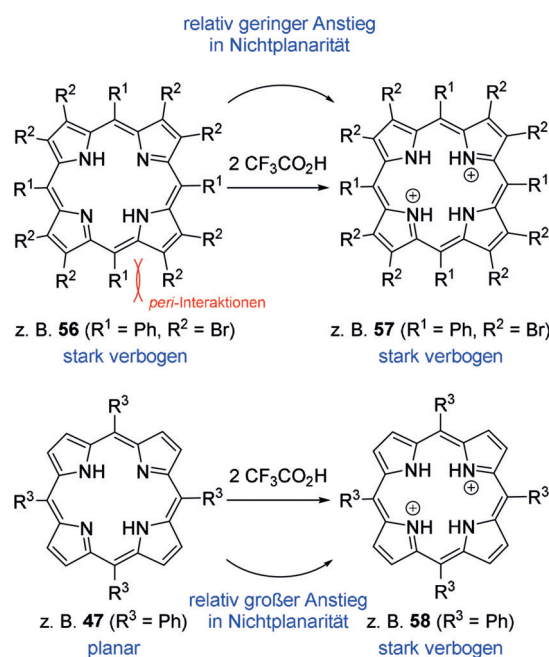


Abbildung 15. Ein dodecasubstituiertes Porphyrin wie **56** ist durch repulsive *peri*-Wechselwirkungen der meso- und β -Substituenten „vorverbogen“. Daher resultiert Kernprotonierung in einem vergleichsweise kleinen Anstieg an Nichtplanarität in **57**. Das sterisch ungehinderte Porphyrin **47** durchläuft hingegen bei Entstehung von **58** eine bedeutend größere Verbiegung.

Webb und Bampos untersuchten die Dynamik und das Komplexierungsverhalten von Porphyrinsäuren in Lösung und boten einen Einblick in die Mechanismen der Porphyrinprotonierung und säurebeschleunigten Metallierung.^[93] Sie demonstrierten auch die Auswirkungen des Variierens der Säure und des Porphyrins auf den Protonentransfer und die Anionenerkennung. Dabei wurde weiterhin die Rolle konformativer Kontrolle der Makrozyklen für den intermolekularen Protonentransfer betont. Im Übrigen wurden die Effekte von Sattlung, meso-Phenyl-Verdrillung und unterschiedlichen kerngebundenen Gegenionen auf die optischen Eigenschaften von $[\text{H}_4\text{TPP}^{2+}][\text{X}^-]_2$ ($\text{X}^- = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-$) durch Rosa et al. theoretisch mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) und zeitabhängiger Dichtefunktionaltheorie (TDDFT) beschrieben.^[94]

Zusätzlich zu dieser Grundlagenforschung gibt es eine Fülle von Anwendungen, die die H-Brückenbindungs- und Anionenbindungseigenschaften von Porphyrindikationen

nutzt: Die protonierte Form von Octaalkylporphyrin **59** wirkte als bromidselektive Sonde im System **59**-Et₄NBr-HClO₄-CH₃CN (Abbildung 16).^[95] Unter diesen Bedingungen bildeten sich bevorzugt die stabilen H-Brücken-Komplexe **60** und **61**, was als ein Schritt in Richtung halogensensitiver molekularer Anionenrezeptoren angesehen wurde. Eine spätere Studie untersuchte die Bindung verschiedener Halogenide und Alkalimetallkationen durch diprotonierte Porphyrine **59** bzw. **62** (Abbildung 16).^[96] Bei Titration eines **59**-HClO₄-CH₃CN-Systems mit verschiedenen Halogenidsalzen bildeten sich stabile 1:2- und 2:1-Wasserstoffbrückenkomplexe mit den Halogenen. Während die Komplexbildungskonstanten in der Reihenfolge Cl⁻ > Br⁻ > I⁻ abnahmen, trat starke Fluoreszenzauslöschung in Gegenwart von Iodid auf. Andererseits konnten Alkalimetallionen durch das Kation **62** fixiert werden, das ein komplexierendes Polyetherfragment enthält. Das Fragment war darin sowohl peripher angebracht sowie durch eine Pyridylgruppe an den Kern wasserstoffgebunden. In dieser Studie wurde weiterhin eine hohe Bindungsempfindlichkeit von **62** für K⁺ gegenüber Li⁺ und Na⁺ beobachtet.

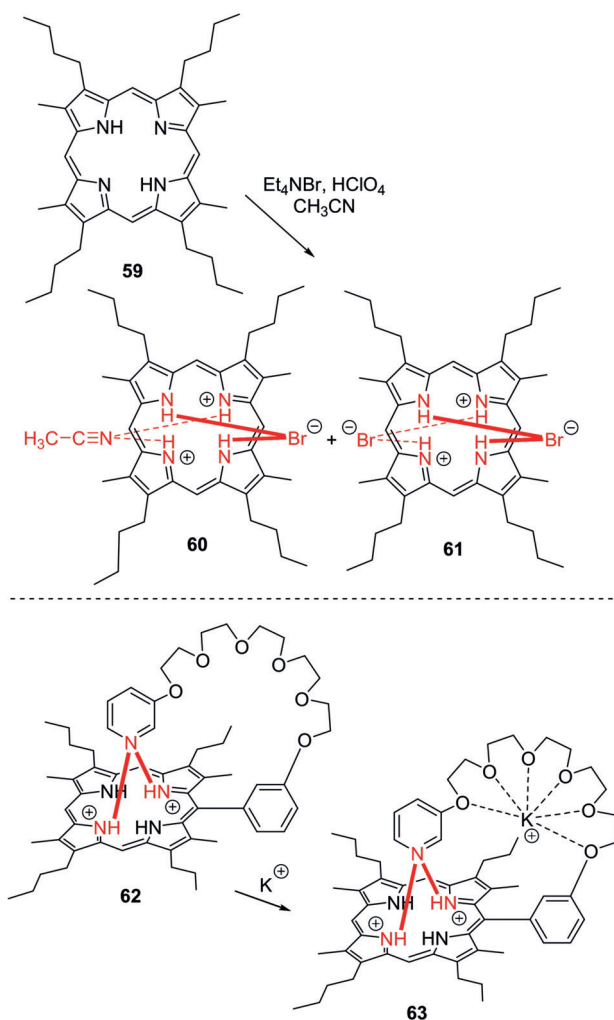


Abbildung 16. Oben: selektive Bildung der Komplexe **60** und **61** in situ aus dem System **59**-Et₄NBr-HClO₄-CH₃CN.^[95] Unten: dikationischer H-Brücken-Komplex **62** bei Komplexbildung von Kalium (**63**).^[96]

Weitere Arbeiten richteten sich auf nichtplanare Porphyrinsäuren in supramolekularen Anordnungen.^[97] So beschrieben Honda und Mitarbeiter eine Serie wasserstoffbrückengebundener supramolekularer Komplexe aus sattelverbogenem diprotoniertem **64** und Elektronendonoren mit Carbonsäuren.^[98] Diese wurden dann in Bezug auf die photoinduzierte Elektronentransferdynamik untersucht.

Die Rolle der H-Brücken-gebundenen Gegenionen ist in solchen Untersuchungen oft sehr wichtig. Zum Beispiel zeigte 5,10,15,20-Tetrakis(4-sulfonatothienyl)porphyrin-Dihydrochlorid chloridspezifische Aggregation in wässriger Lösung.^[99] Die Gegenwart von Cl⁻ regte H-Aggregation, gefolgt von Umwandlung in J-Aggregate bei steigender Chloridkonzentration, an. Nakanishi et al. untersuchten die Photoleitfähigkeit von aus *sad*-artigen Porphyrindikationen und Elektronendonoren zusammengesetzten Nanokanälen.^[100] So ergab das Dihydrochloridsalz von **64** ([H₄DPP²⁺][Cl⁻]₂) supramolekulare selbstorganisierte Strukturen durch intermolekulare π-π-Wechselwirkungen, wobei Tetrathiafulvalen oder *p*-Aminophenol gebunden wurde. Zusätzlich wurden durch elektrostatische Selbstorganisation in wässriger Lösung Porphyrindisäure-Polyelektrolyt-Supramoleküle gebildet. Diese konnten als effektive photokatalytische Systeme zur Iodoxidation genutzt werden.^[101] Hier zeigten die kationischen Porphyrinsysteme eine deutlich höhere katalytische Aktivität als Aggregate unter neutralen Bedingungen. Porphyrindikationen sind auch in der nichtlinearen Optik (NLO) vertreten, nämlich wo laserinduzierte Protonierung freier Porphyrinbasen in Chloroform als Folge der Ringverbiegung eine positive nichtlineare Absorption (NLA) ergab.^[102]

Porphyrinmonokationen sind oft auch sattelverbogen, wenngleich tendenziell geringer als die entsprechenden Disäuren.^[103] Sie gelten als eine „fehlende Spezies“ in der Porphyrinchemie, da sie generell schwierig zu erzeugen, zu charakterisieren und zu isolieren sind. Die Monosäuren sind normalerweise weniger stabil als ihre diprotonierten Gegenstücke, da es wahrscheinlich ist, dass eine starke Sattelverbiegung hier destabilisierend wirkt. Ihre Verbiegung reduziert die sterische Spannung des verbleibenden unprotonierten Stickstoffatoms, was schließlich dazu führt, dass die Aufnahme eines zweiten Protons energetisch günstiger ist als die des ersten.^[89] Daher sind die meisten Beobachtungen dieser Spezies auf theoretische Methoden und spektroskopische Sichtungen begrenzt, wo sie oft im Gleichgewicht mit den entsprechenden Dikationen auftreten.^[104] Dennoch ist die Kristallstruktur des H-Brücken-gebundenen Komplexes [H₃TPP⁺][I₃⁻] gelöst worden,^[105] und in einer anderen Studie erhielten Honda et al. die stabilen Komplexe **66** und **68** des sattelverbogenen **64** durch Reaktion mit Anthracensulfonsäuren **65** und **67**.^[106] Vermutlich war dies dank des nur schwach wasserstoffbrückenbindenden Charakters der konjugierten Anthracenbasen möglich (Abbildung 17 A).

In Gegenwart von Methanol und Trifluoressigsäure bildete H₂DPP (**64**) ebenfalls einen stabilen einfach protonierten Komplex **69**.^[107] Darin übernimmt Methanol die Rolle, die Monosäure gleichzeitig durch Koordination mit einer aus der Ebene zeigenden N-H-Gruppe und einer Iminogruppe zu stabilisieren. So wurde die Aufnahme des zweiten Protons schließlich verhindert (Abbildung 17 B). Weiterhin waren

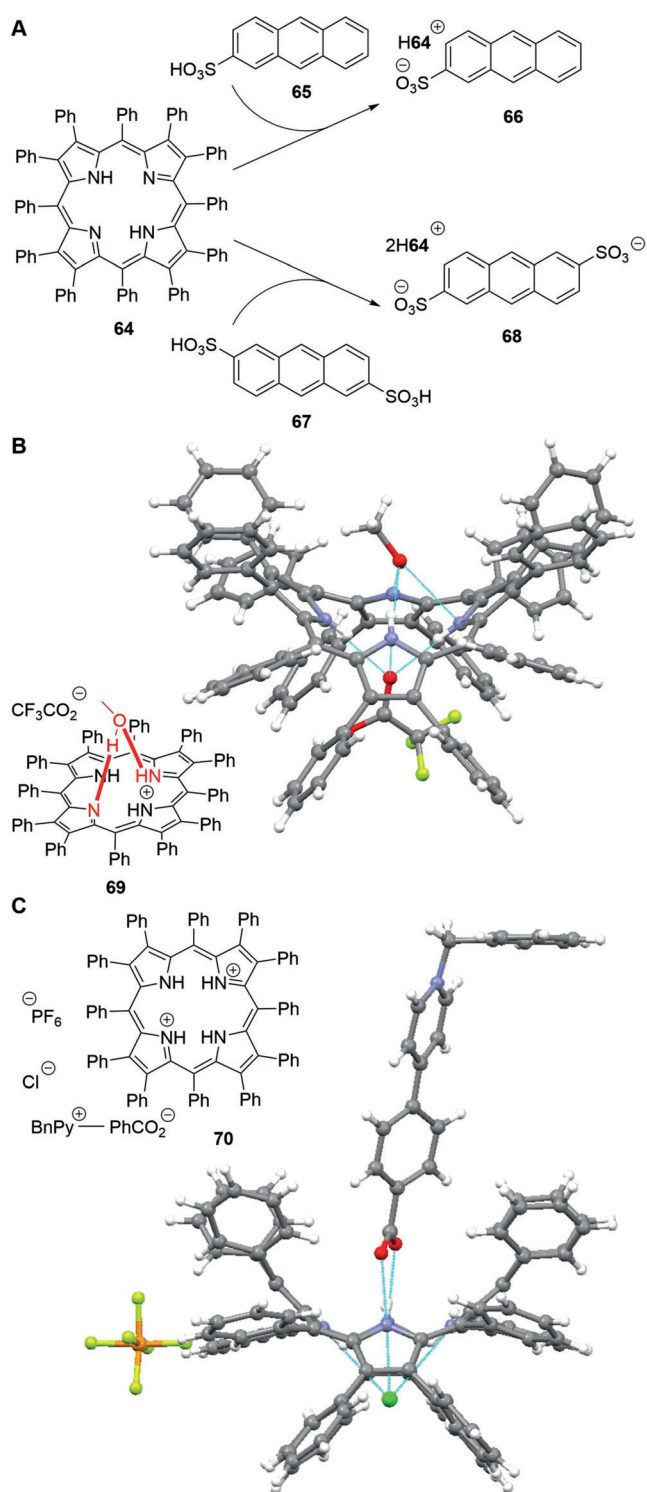


Abbildung 17. A) Stabile H_3DPP^+ -H-Brücken-Komplexe **66** und **68** aus **64** in Gegenwart von Anthracensulfonsäuren **65** bzw. **67**.^[106] B) Struktur von **69** im Kristall (CCDC: RATXOC). Darin ist H_3DPP^+ durch H-Brückenbindung mit Methanol stabilisiert.^[58,107] C) Supramolekulare Heterotriade **70** und ihre Struktur im Kristall (RARQE).^[58,108]

Almarsson et al. die Ersten, die ein auf einer Seite gedckeltes monoprotoniertes meso-Tetraphenylporphyrin beobachteten. Wegen der einseitigen Abschirmung konnte ein zweites Trifluoressigsäuremolekül den Porphyrinkern dann nicht mehr erreichen.^[109] In einer weiteren nennenswerten

Studie bildete die Gruppe von Kojima supramolekulare Heterotriaden aus diprotoniertem **64**, z. B. **70**.^[108] Dabei wurde die Bildung von $[\text{H}_3\text{DPP}^+][\text{X}^-]$ -Spezies mit sinkenden pK_a -Werten der protonierenden Säuren und folglich Destabilisierung von $[\text{H}_4\text{DPP}^{2+}][\text{X}^-]_2$ korreliert. Die stärkeren Säuren stellten schwächere korrespondierende Basen und damit schwächere H-Brücken-Akzeptoren (Abbildung 17C).

Obwohl Anionenbindung, Materialwissenschaften und andere Anwendungen solcher Salze von aktuellem Interesse sind, wollen wir hier in erster Linie die Verwendung neutraler freier Porphyrinbasen als Rezeptoren und Organokatalysatoren diskutieren. Wie in Abbildung 13B illustriert, werden dafür nichtplanare Makrozyklen mit zugänglichen N-H-Donoren und Iminorezeptoren benötigt. Daher werden in der Folge Methoden beschrieben, durch die eine starke Verbiegung unter Beibehaltung der grundlegenden Eigenschaften des Tetrapyrrols erreicht werden kann.

3.2. In der Natur – Chelatasen

Wie so oft bietet die Natur Inspiration, wenn wir in Augenschein nehmen, wie konformative Kontrolle in Tetrapyrrolole durch Chelatasen erreicht wird. Diese natürlichen Enzyme bauen eine Reihe von Metallen (z. B. Eisen, Magnesium, Nickel und Cobalt), wie lange vermutet, durch einen verbiegungsabhängigen Mechanismus in Porphyrine ein. Währenddessen findet eine Deformation des Makrozyklus statt, wodurch der Kern zugänglich wird. Anschließend folgen der Metalleinbau und eine Entspannung des Systems.^[110] Das Metalloporphyrinprodukt wird dann vom Enzym abgelöst, um seiner biologischen Funktion nachzukommen (Abbildung 18).

Dieser Mechanismus wurde anfänglich auf Basis kinetischer Studien, chemischer Modifikationen und der starken Inhibierung des Enzyms durch *N*-Alkylporphyrine vorgeschlagen.^[111] Weiterhin wird er dadurch gestützt, dass Antikörper, die zu einem verbogenen *N*-Methylporphyrin gegeben werden (= Analog des Ferrochelatase-Substrat-Übergangszustandes), Metallionen-Chelatisierung katalysieren können.^[112] Zusätzliche Argumente konnten mit spektroskopischen Analysen erhalten werden,^[103,113] und Proteinkristallstrukturstudien lieferten den abschließenden Beweis.^[110]

Im Fall der Ferrochelatase, des terminalen Enzyms der Häm-Biosynthese, das Fe^{II} in den Makrozyklus **71** einfügt, ist die Energetik des Ringverbiegungsschritts berechnet worden.^[114] Dabei wurde auch vorgeschlagen, dass, sobald das Metall eingefügt ist, das Porphyrin steifer und flacher wird. Dies resultiert in einer geringeren Bindungsaffinität zu dem die nichtplanare Form bindenden Bereich und führt zur Freisetzung des Metalloporphyrins **73** vom Enzym. Auch wird vermutet, dass das Protein die Basizität der Pyrrolstickstoffatome durch makrozyklische Verbiegung erhöhen kann. Weiter wurde die Struktur des PPIX-Substrats (**71**), gebunden an Ferrochelatase, vermessen: Alle Pyrrolringe waren am weitesten in Richtung der mutmaßlichen Bindungsstelle des Metallions aus der mittleren Ebene geneigt.

Dieser knappe Überblick zeigt, wie die Natur eine effizient gestaltete Methode nutzt, um zu erreichen, was präpa-

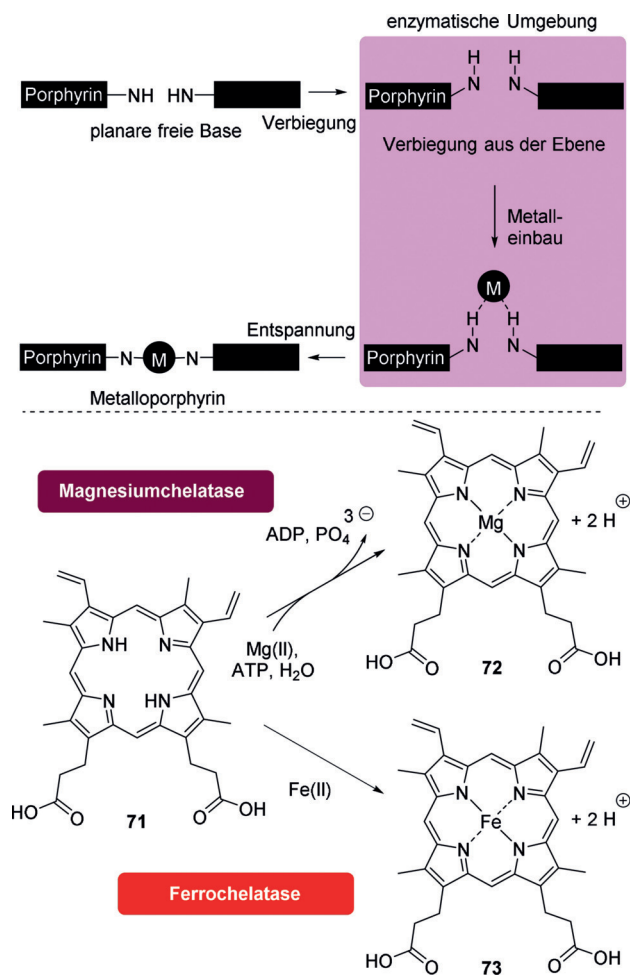


Abbildung 18. Oben: schematische Illustration des Metalleinbaus in Porphyrine durch Chelatasen. Unten: Nettoreaktion der biokatalysierten Mg^{II}- und Fe^{II}-Komplexierung durch PPIX (71) zur Bildung von (Protoporphyrinato IX)magnesium (72) oder (Protoporphyrinato IX)eisen(II) (Häm b, 73). ADP = Adenosindiphosphat, ATP = Adenosintriphosphat.

rativ bis heute unnachahmbar ist. Somit müssen Wissenschaftler erst noch eine Methodik finden, die alle Eigenschaften natürlicher Enzyme in kürzerer Zeit nachahmt, als die Natur durch Evolution brauchte.

3.3. Hochsubstituierte, nichtplanare Porphyrine

Ungeladene nichtplanare Porphyrine (im Unterschied zu den in Abschnitt 3.1 besprochenen Dikationen) sind essenziell für biologische Funktionen und häufig in photobiologischen Systemen^[115,116] und anderen Proteinen zu finden.^[21a] Der erste experimentelle Nachweis solcher nichtplanaren Konformationen wurde jedoch erst in den frühen 1960er Jahren mit den tetragonalen Formen von H₂TPP (47) und Cu^{II}TPP erbracht.^[117] Diese und weitere klassischen Beispiele von nichtplanaren Tetrapyrrolen wurden bereits an anderer Stelle ausgiebig diskutiert,^[88] und heute gilt die Familie dodecasubstituierter Porphyrine als typische Stoffklasse für Studien in diesem Gebiet. Dabei ist es von Vorteil, dass

diese oft durch rationale Synthesen als Verbindungen mit genau definierten Konformationen erhältlich sind.^[55,118] Deshalb ist es wichtig, dass wir hier eine kurze Einleitung der grundlegenden Eigenschaften solcher Moleküle geben (z. B. Konformation-Eigenschafts-Beziehungen) bevor wir ihr Potential als Sonden und Katalysatoren ableiten.

Die verschiedenen nichtplanaren Verbiegungsmodi für hochsubstituierte Porphyrine wurden von Medforth et al. definiert und kategorisiert (Abbildung 19, oben).^[12,119] So sind in H₂OETPP (74) und seinen Derivaten, einer wohlverstandenen und häufig verwendeten Klasse sattelverbogener freier Porphyrinbasen, die als strukturelle Hybriden aus H₂TPP (47) und H₂OEP (48) betrachtet werden können, die zentralen N-H-Donoren weit aus der Ebene gebogen. Genauer gesagt lässt sich eine alternierende Schiefstellung der jeweiligen Pyrrolringe in 74 nach „oben“ und „unten“ beobachten. Die Ringe sind ca. 30° aus der mittleren Ebene geneigt, was eine wesentliche Konsequenz der abstoßenden *peri*-Wechselwirkungen zwischen benachbarten meso- und β-Substituenten

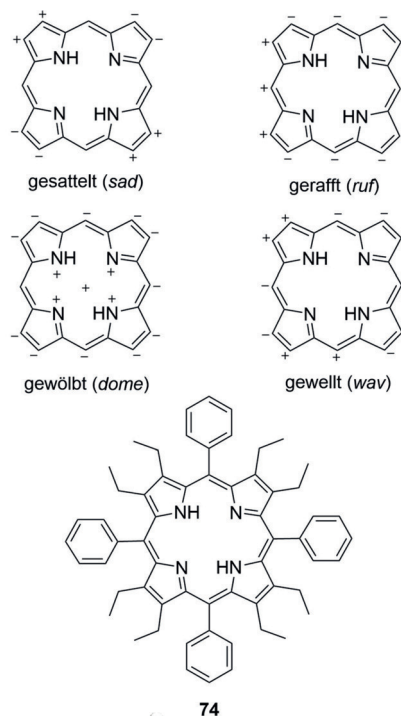
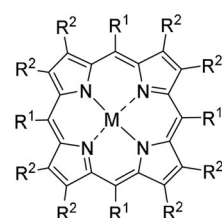


Abbildung 19. Oben: Darstellung der vier häufigsten Verbiegungsmodi für Porphyrine. Nur die signifikantesten Auslenkungen sind gezeigt. Unten: H₂OETPP (74)·EtOH und seine Struktur im Kristall (CCDC: SATQOU).^[58,120b,121]

ist.^[120] Gleichzeitig sind meso-Phenylgruppen in nichtplanaren Porphyrinen mehr in die Ebene des Porphyrinsystems gedreht. Alles in allem verursacht die *sad*-artige Konformation der OETPPs und anderer 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaalkyl-5,10,15,20-tetraarylporphyrine, dass die Aminogruppen signifikant in die Außensphäre des Tetrapyrrols ausgerichtet sind, und dies erhöht gleichzeitig die Chancen, mit umgebenden H-Brücken-Akzeptoren zu wechselwirken. Andererseits erhalten die Iminogruppen durch diese molekulare Umgestaltung eine erhöhte Basizität und wohl auch ein größeres H-Brücken-Akzeptorpotential (Abbildung 19, unten).

Abgesehen von Veränderungen in den elektronischen Absorptionsspektren (d.h. einer bathochromen Verschiebung) resultiert Nichtplanarität auch in einer Reihe messbarer physikochemischer Effekte.^[122] Ihre erhöhte Basizität wurde schon während der ursprünglichen Herstellung von 2,3,7,8,12,13,17,18-Octamethyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (H₂OMTPP, **75**) durch Dolphin bemerkt.^[123] Das Produkt wurde sogar durch Wasser protoniert und zeigte auch breite Absorptionsbanden, die sterischen Wechselwirkungen zwischen den meso-Aryl- und β -Methylfunktionen zugeord-



- 75** R¹ = Ph, R² = Me, M = 2H
76 R¹ = Aryl, R² = Alkyl, M = 2H, Metall
77 R¹ = Aryl, R² = Halogen, M = 2H, Metall
78 R¹ = Alkyl, R² = H, M = 2H, Metall
79 R¹ = R² = Aryl, M = 2H, Metall
80 R¹ = Ph, R² = Et, M = Cu(II)

Abbildung 20. Einige Porphyrine und ihre Metallkomplexe, die in verschiedenen Studien zu verbogenen Systemen diskutiert wurden.

net wurden. Ebenso ist die Metallierung in nichtplanaren Tetrapyrrolen beschleunigt; ein Effekt, der vermutlich auch dem verbiegungsabhängigen Metalleinbau durch Chelatasen zugute kommt.^[124] Diese und weitere Konsequenzen makrozyklischer Deformierung wurden von Shelnutt et al. mit Blick auf neue funktionelle Eigenschaften und deren Bedeutung in biologischen Systemen zusammengefasst.^[21a] Früh wurde auch beobachtet, dass nichtplanare Porphyrine stark veränderte Oxidations- und Reduktionspotentiale aufweisen und dass dieser sterische Effekt das elektrochemische Verhalten

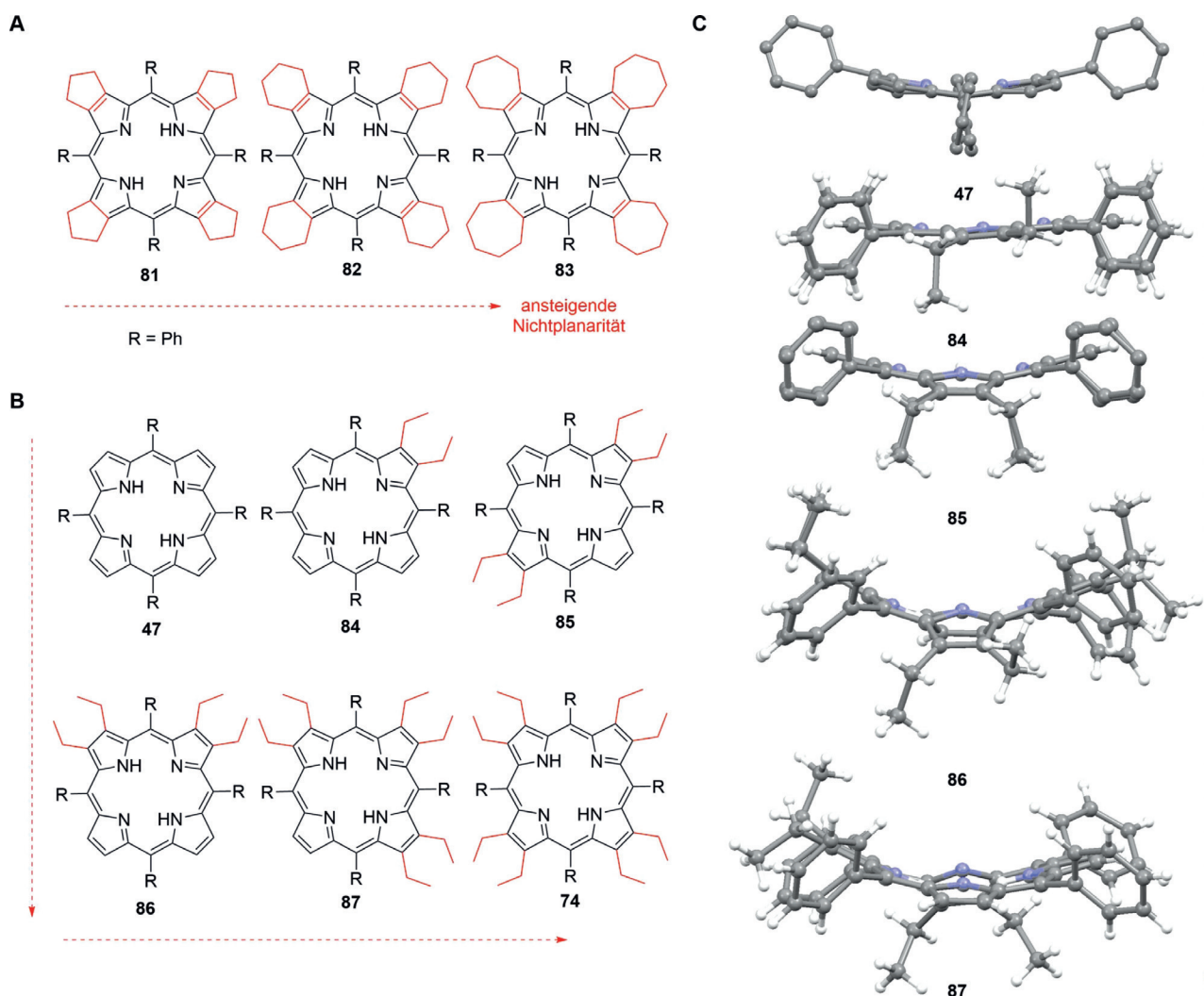


Abbildung 21. A) Abgestuft verbogene cycloalkenylsubstituierte Porphyrine **81–83**.^[118b] B) „H₂Et₂TPPs“ **84–87** sowie **47** und **74** mit steigender β -Ethylsubstitution und damit steigender Nichtplanarität.^[132] C) Strukturen^[58] von **47** (CCDC: TPHPOR10)^[117a] und **84–87** (TATPOT01, TATPUZ01, TATQAG01, TATQE01) im Kristall.^[132] Siehe zum Vergleich Abbildung 19 für eine Molekülstruktur von **74** im Kristall.

sogar stärker beeinflussen kann als elektronische Substituenteneffekte.^[37,40,125]

Viele weitere Studien wurden zur Nichtplanarität in Tetrapyrrolen durchgeführt, z. B. Untersuchungen zum (dynamisch) photophysikalischen Verhalten und zu den Eigenschaften angeregter Zustände.^[120b,126] Weiterhin wurden die Oxidation zu π -Radikalkationen,^[127] Spektroelektrochemie^[128] und konformative Flexibilität^[129] in den diversen Stoffklassen untersucht. Einige Beispiele stereotypischer Vertreter, die dabei verwendet wurden, sind die Familien der 2,3,7,8,12,13,17,18-Octaalkyl-5,10,15,20-tetraarylporphyrine **76**, 2,3,7,8,12,13,17,18-Octahalogeno-5,10,15,20-tetraarylporphyrine **77**, gerafften 5,10,15,20-Tetraalkylporphyrine **78**, 2,3,5,7,8,10,12,13,15,17,18,20-Dodecaarylporphyrine **79** und deren Metallkomplexe (Abbildung 20). Nennenswerterweise werden nahezu alle photophysikalischen Parameter direkt durch makrozyklische Verbiegung beeinflusst. Verbogene Porphyrine weisen bedeutend geringere Fluoreszenzausbeuten, höhere Stokes-Verschiebungen und kürzere Lebensdauern des niedrigsten angeregten Zustands (schnelleres Intersystem Crossing und schnellere Internal Conversion) auf.^[1,130] Somit stellen solche Verbindungen einen guten Ausgangspunkt zur Entwicklung künstlicher photosynthetischer Chromophore dar.

Ein veranschaulichendes Beispiel dazu, wie die Substituentengröße und deren Wechselwirkungen zur konformativen Kontrolle der Makrozyklen dienen können, ist die Serie von zyκλοalkenylsubstituierten Porphyrinen **81–83** von Medforth et al.^[118b] In den größeren peripheren Zyκλοalkenylringen werden die Methylengruppen in engeren Kontakt mit den meso-Phenylsubstituenten gezwungen und so die Porphyrine zunehmend mehr verbogen (Abbildung 21 A). In Übereinstimmung hiermit stehen strukturelle Studien an konformativ gestalteten Ni^{II}-Porphyrinen durch Barkigia et al.^[131] Des Weiteren berichteten wir über die Synthese und Eigenschaften von **47**, **74** und Tetraphenylporphyrinen **84–87** mit abgestuften Ausmaß an β -Ethylsubstitution („H₂Et₂TPPs“).^[132]

Die makrozyklische Verbiegung führt zur Bildung von Hohlräumen auf beiden Seiten des Tetrapyrrolo, wo kleine Moleküle gebunden werden können. So wurden immer wieder Lösungsmittelmoleküle innerhalb des Kristallgitters nichtplanarer Porphyrine gefunden. Zum Beispiel bilden sattelförmige Tetrapyrrole im festen Zustand häufig tunnelartige Strukturen, die regelmäßig mit Solvatmolekülen, wie für den Fall von Cu^{II}OETPP (**80**)-2DCM gezeigt, gefüllt sind (Abbildung 22; DCM = Dichlormethan).^[133]

Obwohl konzeptionell den OETPPs verwandt, scheint die Strukturchemie von *sad*-artigen DPPs, einschließlich schwacher Wechselwirkungen mit Gästen, variabler zu sein. Dies wird am besten durch **64** selbst dargestellt, das in Lösung makrozyklische Inversion durchläuft, wie mittels temperaturabhängiger (VT-)NMR-Spektroskopie gezeigt wurde.^[55] Die Konformationslandschaft von DPPs wird auch durch verschiedene Kristallstrukturen repräsentiert: Als erstes wurde die Struktur der freien Base **64** in einer orthorhombischen Modifikation beschrieben,^[119] danach eine andere orthorhombische Form (wenn auch in einer anderen Raumgruppe) mit einer symmetrischeren Sattelverbiegung als bisher gesehen und mit drei Wassermolekülen in der Elementarzelle

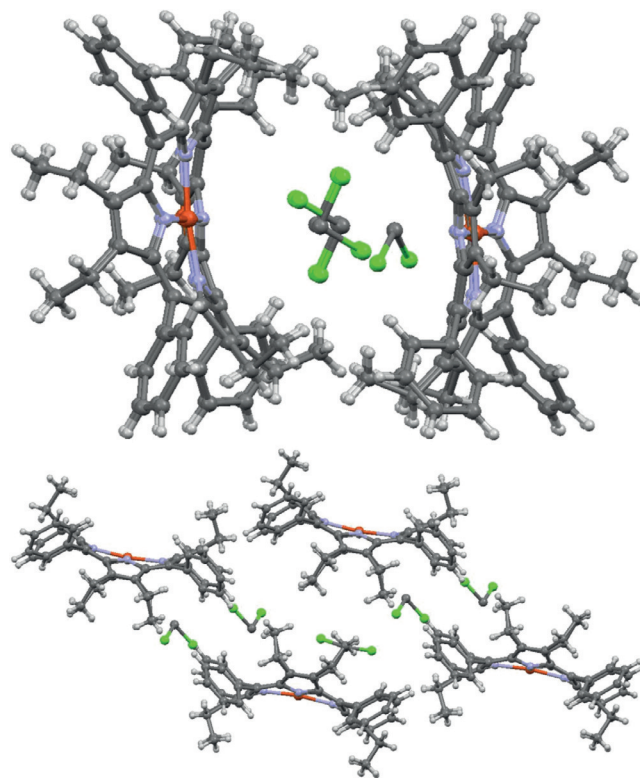


Abbildung 22. Struktur von Cu^{II}OETPP (**80**)-2DCM im Kristall (CCDC: WADROI).^[58,133]

le.^[134,135] Ähnlich wie **64** wurde auch Ethanol innerhalb einer Kristallstruktur von **74** an die zentralen Stickstoffatome koordiniert gefunden (Abbildung 19).^[121] Es sei auch angemerkt, dass mehrere Konformationen in einem einzigen Dodecaarylporphyrin beobachtet wurden. Diese schlossen *sad*-, *ruf*- und *wav*-Modi sowie Mischungen hieraus ein, was abermals hinreichender Beleg für eine bemerkenswerte strukturelle Flexibilität, wenn nicht sogar Anpassungsfähigkeit, ist. Solche Beobachtungen lassen auch auf eine mögliche Verwendung als selektive H-Brückensonden durch molekulares Engineering schließen.^[119]

Zusammenfassend ist zu sagen, dass wegen der Fülle an Literatur zu verbogenen Porphyrinen jeder Überblick nur ein Schnappschuss dieses sich schnell entwickelnden und vielseitigen Forschungsbereichs sein kann. Anwendungen erstrecken sich heute von medizinischen, optischen und technischen Verwendungen bis hin zu Kristall-Engineering, Methodenentwicklung,^[136] Katalyse^[137] und Sensorik.^[138] Wie wir gezeigt haben, resultiert nur die Einführung von Sattlung in einer wesentlichen N-H-Verfügbarkeit. Daher ist dieser Ansatz die Basis zukünftiger Methoden zur Bindung und Aktivierung kleiner Moleküle.

4. Anwendungen

Überraschenderweise ist die Methode, Porphyrine zu verbiegen und dadurch in Sonden und als Organokatalysatoren zu nutzen, größtenteils unerforscht geblieben. Deshalb

blieb bisher das hohe Potential der inneren Stickstoffatome – des wichtigsten Strukturmotivs aller freien Porphyrinbasen –, Analyten zu binden und zu erkennen sowie kleine Moleküle zu aktivieren, unausgeschöpft. Deshalb ist es unser Ziel, die neuen Perspektiven, die dies eröffnet, aufzuzeigen.

4.1. Porphyrine als Sonden: Anionenbindung, Sprengstoffdetektion, „chemische Nasen“

Setzt man Porphyrine als Sonden ein, ändern sich ihre Eigenschaften bei Wechselwirkung mit einem Substrat (z. B. Metallkoordination, H-Brückenbindung, π - π -Wechselwirkungen, irreversible chemische Reaktionen). Dies resultiert in einer detektierbaren Antwort, wie einer Farbveränderung, Fluoreszenz oder Fluoreszenzauslöschung. Auch ist ein elektrisches Signal möglich, das die Gegenwart des Analyten widerspiegelt (Abbildung 23).

Solche Sonden basieren auf der ausgeprägten Beziehung zwischen den physikochemischen Merkmalen und der Struktur der Porphyrine. Dies bietet vielseitige Möglichkeiten, Sonden mit angepassten Detektoreigenschaften zu gestalten. Derartige Methoden erfordern oft kovalente Modifikationen (d. h. das Einführen zusätzlicher Funktionen, einschließlich Rezeptor- und Reportergruppen), Metalleinbau oder Manipulation des Molekülgerüsts selbst. Wie in Abschnitt 3.3 beschrieben, kann die Konformation der Makrozyklen weitgehend durch die Anzahl und Art der peripheren Substituenten beeinflusst werden.^[1,3] Dies bietet prinzipiell Möglichkeiten, um etwa die Selektivität und Empfindlichkeit für bestimmte Ionen zu modulieren. Was Porphyrin-Substrat-Komplexe insbesondere für einfache optische und fluores-

zenzbasierte Detektion qualifiziert, sind ihre exzellenten photophysikalischen Eigenschaften, etwa intensive Absorption in den Soret- und Q-Banden und rote bis nah-infrarote Emission. Andererseits ahmen sie oftmals biologische Funktionen, wie die reversible Bindung gasförmiger Verbindungen oder katalytische Aktivierung als Detektionsmechanismen, nach.^[139]

In praktischer Hinsicht gibt es häufig Situationen, in denen mehrere Analyten miteinander konkurrieren. Daher ist es notwendig, Rezeptoren mit hoher Selektivität zu entwickeln, sodass nur die gewünschten Wechselwirkungen auftreten. In diesem Zusammenhang können gezielte Konformationseffekte eine entscheidende Rolle einnehmen. Wie wir in Abschnitt 3.3 erläuterten, können Porphyrine mit ähnlichen Substitutionsmustern bedeutend unterschiedliche Konformationen aufweisen. Außer einer Modulierung der peripher gebundenen Gruppen und elektronischen Effekten kann aber auch die dreidimensionale Verbiegung die Spezifität der Analytenbindung fördern. In gewissem Sinn kann Verbiegung dann als zusätzliche „Stellschraube“ gesehen werden, um auf molekularer Ebene Situationen vergleichbar mit dem Schlüssel-Schloss-Prinzip hervorzubringen. Die Synthese einer Familie deformierter Porphyrine basierend auf abweichenden stereochemischen Parametern (z. B. spezifisches Volumen und definierter Durchmesser der Bindungstasche, Chiralität) kann ein breitgefächertes Portfolio konformativ gestalteter Porphyrine liefern. Diese würden als eng anliegende Passformen für bestimmte Substrate fungieren, während andere Analyten vernachlässigt werden (Abbildung 24). Ähnliches kann im Rahmen oberflächenwissenschaftlicher Studien erreicht werden, da Porphyrine Strukturumwandlungen erfahren, wenn sie an einer Oberfläche verankert werden.^[140] Ein Ansatz der Gruppe von Aida, der auf derartigen „geometrischen“ Überlegungen für die Sensorik basierte, brachte ein D_2 -symmetrisches, dodecasubstituiertes, *sad*-artiges Porphyrin hervor. Dieses konnte die absolute Konfiguration chiraler Säuren durch die Bildung asymmetrischer H-Brückenkomplexe erkennen und speichern, wobei Circular dichroismus (CD) zur Analyse diente.^[141] Die „chirale Erinnerung“ konnte ebenfalls als Antwort auf Stimuli wie Wärme und Licht „freigegeben“ und „wiedereingeholt“ werden.

Während die eben beschriebenen Konzepte hauptsächlich von N-H...X-Wasserstoffbrücken abhängen, müssen vielerseits noch erste Fallstudien entwickelt werden, um dieses Prinzip weiter auszubauen. Gleichzeitig können Metalloporphyrine aber bereits jetzt vielfache Wechselwirkungen begünstigen und ermöglichen ein Abstimmen der physikochemischen Eigenschaften durch Abänderungen des Makrozyklus, des komplexierten Metalls und der funktionellen Gruppen. Ähnlich sind mit peripheren Reportergruppen und Bindungsstellen funktionalisierte freie Porphyrinbasen wichtige, bereits griffbereite Rezeptorklassen. Demnach können typische (metallo)porphyrin- und porphyrinoidbasierte chemische Sonden gasförmige Substrate sowie Analyten in wässriger Phase erkennen (wie NO_2 , CO_2 und flüchtige organische Verbindungen (VOCs)), viele gängige Anionen, NO in Zellen, H_2O_2 , Dopamin und andere Neurotransmitter, Explosivstoffe, Schadstoffe, pharmazeutische Analyten,

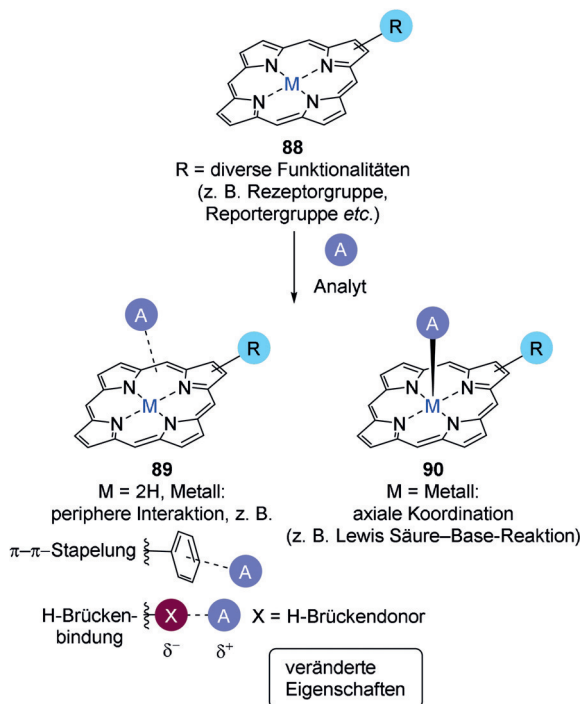


Abbildung 23. Porphyrinsonden 88 und schematische Darstellung von peripherer (in 89) und axialer Analytenbindung (in 90).

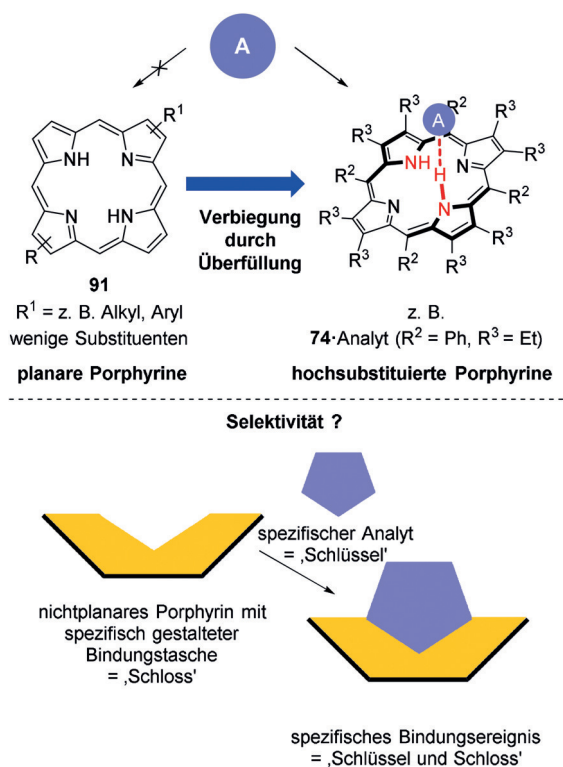


Abbildung 24. Oben: das Konzept von Porphyrinsonden, die auf Verbiegung basieren. Der Kern planarer Porphyrine **91** ist außerstande, einen Analyten zu komplexieren, während hochsubstituierte, verbogene Analoga (z. B. **74**) imstande sind, dies zu tun. Unten: Konzeptbeispiel neuer Porphyrinsonden.

Ammoniak und Amine, Metallionen, Protonen, Ascorbinsäure, Glucose, Ionenpaare und reaktive Sauerstoffspezies (ROS)).^[4a,b,6d,139,142] Ferner bieten sich Porphyrine für militärische und sicherheitsrelevante Anwendungen an und können Explosivstoffen (wie im Fall von **92–95**) und gefährlichen biologischen, chemischen sowie radiologisch/nuklearen Materialien entgegenwirken (Abbildung 25).^[138,143–146] Allerdings greifen bisher nur wenige Studien auf den Kern freier Porphyrinbasen zu, was reichlich Raum für neue Entwicklungen rund um das hohe Potential des N-H...X-Bindungsmotivs für die Analytik lässt.

Selektive chemische Sonden, die gasförmige und flüssige Analyten durch molekulare Wechselwirkungen wahrnehmen, können mit den Rezeptoren der olfaktorischen und gustatorischen Systeme verglichen werden. Diese Erkenntnis regte Forschung zu künstlichen Sinnesorganen an,^[147] und als Ergebnis liegt heute eine Reihe, häufig auf Porphyrinen basierender, „chemischer Nasen“ und -Zungen,, vor.^[139,148] Dieser Forschungsbereich wurde von Paolesse et al. besprochen, dessen Gruppe sich selbst mit Studien an „chemischen Nasen,, beschäftigt.^[139] Das Portfolio der Gruppe reicht dabei von der Grundlagenforschung^[149] bis zu Anwendungen in der Atemuntersuchung und Lebensmittelanalyse.^[150]

Gleichzeitig wurden intelligente neuartige analytische Methoden entwickelt und mit klassischen molekularen Wechselwirkungen verbunden. Dadurch entstanden etwa „optoelektronische Nasen“, die auf chemosensitiven Farbstoffen und Fluorophoren beruhen. Eingeführt von Suslick

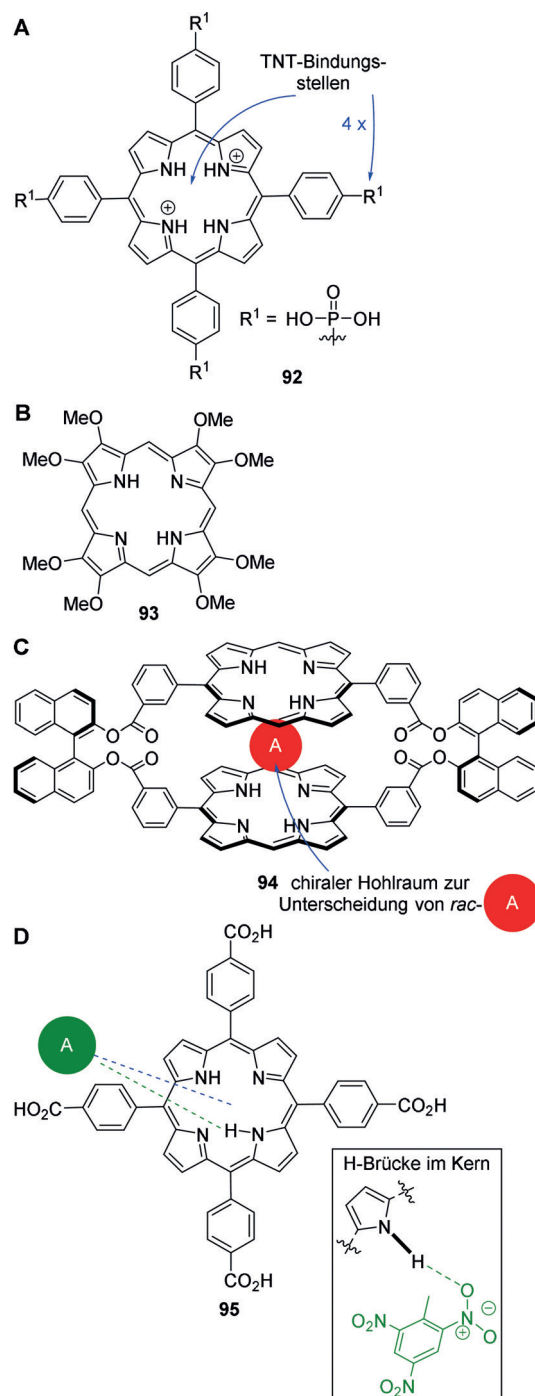


Abbildung 25. Ausgewählte Porphyrinsonden für nitroaromatische Verbindungen. A) Porphyrindisäure **92** zur effizienten Erkennung von ≥ 5 ppb 2,4,6-Trinitrotoluol (TNT) durch Emissionsabschaltung wegen intermolekularer H-Brücke und π - π -Wechselwirkungen.^[143] B) Makrozyklus **93** zur Detektion von z. B. TNT, 2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutan (DMNB), 1,3,5,7-Tetranitro-1,3,5,7-tetraoctan (HMX) und 1,3,5-Trinitro-1,3,5-triazin (RDX).^[144] C) Chirales Dimer **94** zur Erkennung von 1,3,5-Trinitrobenzol und zur chiralen Unterscheidung racemischer Mischungen von Nitroarenen durch Gast-Interkalation in einen strukturellen Hohlraum über kooperative π - π -Wechselwirkungen.^[145] D) Komplex aus **95** und TNT (grün gestrichelte Linie = N-H...X-artige Wasserstoffbrücke, blau gestrichelte Linie = π - π -Wechselwirkungen).^[146]

und Mitarbeitern, können „optoelektronische Nasen“ (Metallo)porphyrine als Plattform zur Duftvisualisierung einsetzen.^[151] Seitdem hat sich ihr Verwendungsbereich stetig erweitert,^[142a] um Sprengstoffe,^[152] Pathogene,^[153] giftige Industriechemikalien^[154] und sogar Lebensmittelrisiko zu überwachen.^[155] Zu diesem Zweck wird ein kolorimetrischer Sondenassay (CSA) vor und während des Kontakts mit einem Substrat digital abgebildet. Eine Differenzkarte wird dann mittels digitaler Subtraktion vor und nach Analytkontakt erstellt. Dies geschieht Pixel für Pixel des Bilds des Datenfelds in Bezug auf Rot-, Grün- und Blau(RGB)-Werte (Abbildung 26).^[156] Ein Überblick über Suslicks Arbeiten und auch die anderer Gruppen auf diesem Gebiet wurde 2013 erstellt.^[142a] Darin werden unter anderem Phthalocyanin-/Porphyrinmetallkomplexe^[157] und dotierte Materialien^[157a] für Anwendungen der „Geruchserkennung“ behandelt.^[151b]

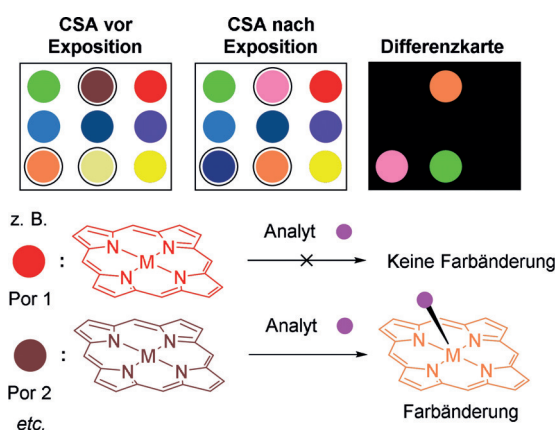


Abbildung 26. Illustration eines CSA vor und nach Exposition, wo jeder Punkt einen anderen chemoresponsiven Farbstoff ((Metallo)porphyrine) repräsentiert. Zur Analyse wurde eine Differenzkarte generiert, da einige Liganden eine Farbänderung bei Kontakt mit dem Substrat zeigten.^[156]

Allerdings hängen diese Ansätze oft von einer Metallierung des Kerns ab, was Nachteile mit sich bringt, nämlich 1) verminderte konformative Flexibilität des Makrozyklus (Kerns) und 2) Blockierung der zentralen Stickstoffatome zur Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken. Daher sind wir davon überzeugt, dass die Verfügbarkeit der zentralen Amino- und Iminogruppen ausschlaggebend für neuartige Anwendungen freier nichtplanarer Porphyrinbasen als formselektive H-Brückensonden ist. In planaren Porphyrinen werden die N-H-Einheiten durch das makrozyklische System abgeschirmt. Verbiegung dagegen, z. B. durch Kernprotonierung oder das Einführen einer hohen Zahl peripherer Substituenten, bietet die Möglichkeit, diese für schwache Wechselwirkungen zu verwenden. Übereinstimmend damit ist eine Studie zu arylphosphonat- und phosphonsäurefunktionalisierten Porphyrinen zur molekularen Erkennung von ≥ 5 ppb TNT. Darin erhöhte makrozyklische Verbiegung nach Protonierung die Selektivität für den Sprengstoff im nanomolaren Bereich.^[143] Zusätzlich erfolgte quantitative Komplexierung von TNT (0.46 ppm) durch einen Komplex von Carboxyporphyrin **95** und einem Metall-organischen Gerüst

(MOF). Dies geschah in wässrigem Medium, und die Komplexbildung umfasste Wasserstoffbrückenbindung mit den zentralen N-H-Gruppen des Porphyrins.^[146] Das Konzept verbogener Tetrapyrrolsonden wird auch durch frühe Studien an Porphyrinsäuren zur Anionenerkennung gestützt, z. B. wo protoniertes **59** verwendet wurde.^[96,149e] Gleichzeitig konnte die Bindung neutraler Substrate etwa durch **80**,^[133] H₂OETPP (**74**)^[121] und H₂DPP (**64**)^[88] (siehe Abschnitt 3.3), erreicht werden.

4.2. Katalyse

Viele neuere Veröffentlichungen haben gezeigt, dass (Metallo)porphyrine für Anwendungen in der Sensorik geeignet sind.^[4a,b,138,139,142] Ebenso ist ihre katalytische Aktivität in zahlreichen Beiträgen, einschließlich unserer eigenen, belegt worden.^[137] Allerdings ist es bisher noch immer eine vergleichsweise schwierige Aufgabe, freie Porphyrinbasen, im Unterschied zu den Metallkomplexen, auf ähnliche Weise zu verwenden. Dies gilt besonders dann, wenn die difunktionellen Eigenschaften des Kerns selbst (d. h. basische Imino- und Iminogruppen zur Deprotonierung, die wiederum, sobald protoniert, zu H-Brückendonoren werden und saure Pyrrole zur Donierung von Wasserstoffbrücken) für Katalyse und Sensorik verwendet werden sollen. Wie mehrmals erwähnt, liegt dies daran, dass die inneren Stickstoffatome aus sterischen Gründen in der makrozyklischen Ebene verborgen sind und deshalb gewöhnlich nicht von geeigneten Reaktionskomponenten kontaktiert werden können (Abbildung 27). Freie Porphyrinbasen werden dank ihrer verschiedenen (optischen) Eigenschaften aber durchaus z. B. für die Erkennung von VOCs,^[158] Wasser und Ethanol^[159] oder Gasen^[160] genutzt; weiterhin, wie vor kurzem zusammengefasst wurde,^[142d] für Ionen und Ionenpaare, die Bestimmung von ROS, zur chiralen Diskriminierung und als wärmeempfindliche Sonden. Ein gezieltes „Zuschneiden“ des makrozyklischen Gerüsts freier Porphyrinbasen durch konformatives Engineering ist dagegen nahezu unbekannt. Ein solcher Ansatz wäre allerdings vielversprechend, um neue Möglichkeiten für die Organokatalyse und zur verbesserten Substratbindung zu eröffnen,

Vergleichbar mit der Sensorik binden Substrate während der Katalyse häufig an ein aktives Zentrum. In unserem Ansatz stellt der Porphyrinkern dieses Zentrum dar, und von daher kann molekulares Engineering an Tetrapyrrolen prinzipiell genutzt werden, um Selektivität und Empfindlichkeit in den beteiligten Reaktionen zu erhöhen. Anhand von Studien zum konformativen Design verbogener Porphyrine^[1,3a,119,132,161] und mit Blick auf die Zugänglichkeit der Stickstoffatome für schwache Wechselwirkungen^[18d,88] stellen wir hier ein Modell difunktioneller Substrataktivierung durch Porphyrine vor.^[3b] In diesem Ansatz sind *sad*-artig verbogene Makrozyklen notwendig, um organokatalytisch aktive freie Porphyrinbasen zu erzeugen. Darauf basierend wurden dann Tetrapyrrole mit verstärkter Basizität und einem Kern, der zur (verbiegungsabhängigen) H-Brückenbildung verfügbar war, synthetisiert.^[137] Während vorher alle natürlichen und synthetischen, katalytisch aktiven Porphyrine metalliert

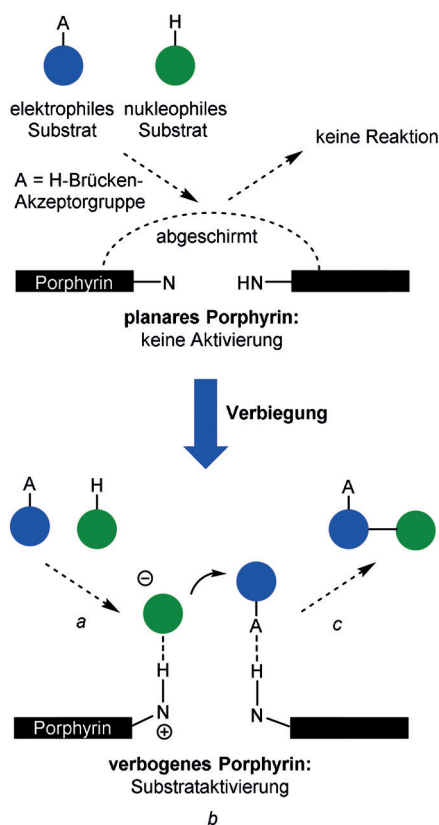


Abbildung 27. Konzept verbiegungsabhängiger difunktionaler Organokatalyse durch Porphyrine. Wegen des abgeschirmten Kerns können planare Porphyrine den elektrophilen Reaktionspartner nicht durch Wasserstoffbrücken oder das nukleophile Reagens durch Deprotonierung, gefolgt von Wasserstoffbrückenbindung, aktivieren. Allerdings ist Verbiegung eine Methode, um das Porphyrin katalytisch aktiv zu machen (a: Binden der Substrate, b: Aktivierung beider Substrate und Reaktion, c: Freisetzen des Produkts).

waren, ermöglichte uns dies schließlich, peripher hochsubstituierte (z. B. **74**) und N-methylierte Verbindungen (z. B. **99**) als difunktionelle Organokatalysatoren zu verwenden. Insgesamt eröffnet dies eine neue funktionale Rolle für Porphyrine und weist dazu auch in Richtung zukünftiger Perspektiven für konformativ designte Sonden.

H₂OETPP (**74**) lieferte die besten Ergebnisse, indem es eine Sulfa-Michael-Addition von *tert*-Butylbenzylmercaptan (**96**) an Phenylvinylsulfon (**97**) katalysierte. Diese für difunktionelle Katalyse empfindliche Reaktion führte zur quantitativen Bildung des Adduktes **98** (Abbildung 28). Dies wurde auch mit dem Verhalten verschiedener gewöhnlicher Basen, einschließlich 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), Triethylamin (TEA) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), verglichen. Während die Verwendung schwacher Aminobasen dabei versagte, die Reaktion voranzutreiben, war die Umsetzung bei Verwendung von **74** vergleichbar mit der von TEA. Wir sind jedoch zuversichtlich, dass konformativ gestaltete Porphyrine in der Zukunft die Leistungsfähigkeit von „Standardbasen“ durch ihr überragendes Potential zur Funktionalisierbarkeit und Manipulierbarkeit übertreffen werden.

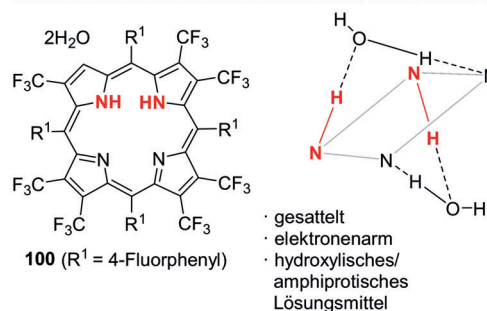
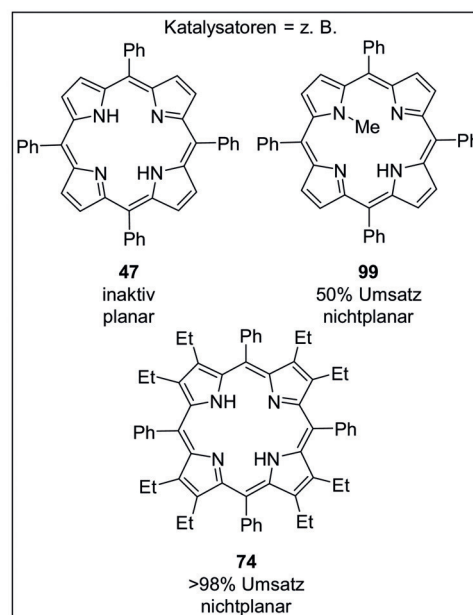
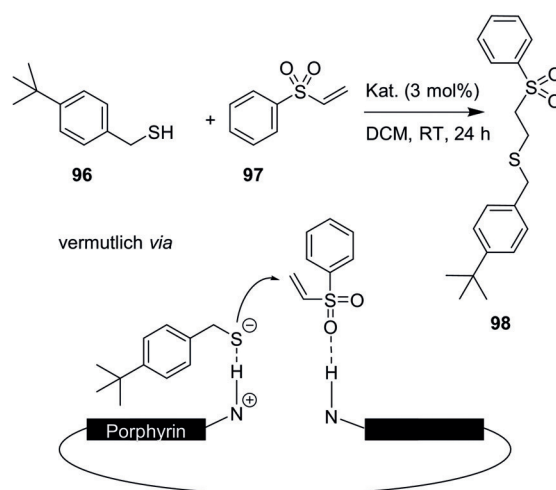


Abbildung 28. Oben: porphyrinkatalysierte Sulfa-Michael-Reaktion von **96** und **97**.^[137] Unten: Struktur des *cis*-Porphyrins **100**·2H₂O.^[162]

Um diese Perspektive zu verdeutlichen, könnte man auch einen Blick auf die erst kürzlich isolierten *cis*-NH-Porphyrine werfen.^[18d, 162] Ghosh et al. legten die Grundlage für neue Anwendungen nichtplanarer Porphyrine, als sie die Stabilisierung von *cis*-NH-Tautomeren erreichten (Abbildung 28). Abhängig von Lösungsmittel, Substituenten und konformativen Effekten wurde dabei der Kern selbst substantiell verändert, ohne seine Difunktionalität zu verlieren, und die

stabilen *cis*-Tautomere könnten einzigartige Bindungs-, Sensorik- und katalytische Eigenschaften aufweisen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Aufsatz zeigt, dass Porphyrine und ihre nichtaromatischen Analoga viele Möglichkeiten für die Entwicklung von Liganden mit diversen Funktionalitäten bieten. Sie weisen vielfältigen Eigenschaften auf, die über eine weite Bandbreite von Parametern abstimmbare sind. Deshalb gelten Porphyrinoide berechtigterweise als eine der wichtigsten Klassen makrozyklischer Liganden überhaupt. Weiterhin können sie sich an verschiedenen kovalenten und nichtkovalenten Bindungsmodi beteiligen, einschließlich Metall- und axiale Koordination, sowie periphere Bindungen und H-Brücken eingehen. Das führt dazu, dass sehr ähnliche Systeme vielfältige natürliche und biologische Funktionen erfüllen können. Viele Beispiele zeigen, dass Porphyrinliganden erfolgreich für die Entwicklung von z. B. neuen (elektroaktiven) Materialien, supramolekularen Systemen, Biomimetika und darüber hinaus genutzt werden. Dies erstreckt sich von Oberflächentechnologie über DSSCs bis hin zu medizinischen Anwendungen, um nur einige Beispiele zu nennen.

Während planare (Metallo)porphyrine durchaus bereits als Sonden, Katalysatoren usw. verwendet werden – Anwendungen, die von Wissenschaftlern derzeit hoch begehrt sind – gibt es nur wenige Fälle, wo die spezifische Modulation des makrozyklischen Gerüsts direkt genutzt wurde, um die Bindungseigenschaften der Liganden abzustimmen.

Vor der Diskussion „echter“ Porphyrine betrachteten wir nichtaromatische Porphyrinoide (Calixpyrrole und Calixphyrine) und hoben deren konformative Flexibilität und einzigartige stereochemische Merkmale hervor, die ihnen bisher eine Poleposition als N-H...X-artige H-Bindungs-basierte Liganden, Sonden, Assays und Katalysatoren gewährten. Danach präsentierten wir zwei Methoden, um auf den sonst „verborgenen“ difunktionellen Kern von Porphyrinen zuzugreifen. Dieser Ansatz umfasste die Protonierung und periphere Substitution mit sterisch anspruchsvollen Substituenten, um (Kern)säuren oder hochsubstituierte Makrozyklen zu erzeugen. Diese Modifizierungen führen zu sattelartiger Verbiegung und Auswärtsorientierung der zentralen Amino- und Iminogruppen. Dies ermöglicht ihnen, mit kleinen Molekülen in Wechselwirkung zu treten. Von daher wurden Disäuren weithin in der supramolekularen Chemie und in einigen Fällen als Anionensonden verwendet. Zum anderen sind hochsubstituierte Porphyrine neutrale freie Basen, die als Resultat repulsiver *peri*-Wechselwirkungen deformierte Strukturen annehmen und so Bindungstaschen bilden, die ihnen erlauben, Gastmoleküle aufzunehmen und zu binden.

Letztlich lieferte ein neuartiger Ansatz das erste Beispiel difunktioneller Porphyrinorganokatalysatoren mit anpassbarer Basizität,^[137] was wiederum nur eine Momentaufnahme der vielen Möglichkeiten ist, die konformatives Design freier Tetrapyrrolbasen bietet, um verbiegungsabhängige Sonden und Katalysatoren herzustellen. In diesem Zusammenhang präsentierten wir ein Konzept des Designs freier Tetrapyr-

rolbasen spezifischer dreidimensionaler Konformationen für die Gestaltung von Liganden mit erhöhter konformativer Flexibilität. Darin beteiligen sich freie Basen bereitwillig an der Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken. Dies ist eine Eigenschaft, die sonst nahezu unzugänglich wäre. Basierend auf diesem Prinzip vermuten wir, dass das N-H...X-Bindungsmotiv in Tetrapyrrolliganden durch konformative Kontrolle noch zu einem bislang unbekanntem Ausmaß ausgeschöpft werden kann. Dadurch werden sich verbesserte Rezeptoren, Sonden, Katalysatoren oder sogar Wirkstoffe, fortschrittliche (supramolekulare) Materialien usw. herstellen lassen. Dies wird hoffentlich neue Möglichkeiten eröffnen und zu einem Umdenken, wenn nicht einer Renaissance bei der Verwendung natürlicher und synthetischer Porphyrine, insbesondere ihrer metallfreien Derivate, führen und bald eine Vielfalt neuer und aufstrebender Anwendungen bieten.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch eine Förderung von Science Foundation Ireland (SFI IvP 13/IA/1894) unterstützt. Vorhergehende Förderung über viele Jahre durch Science Foundation Ireland und die Deutsche Forschungsgemeinschaft wird dankend anerkannt.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 418–441
Angew. Chem. **2019**, *131*, 424–448

-
- [1] M. O. Senge, *Chem. Commun.* **2006**, 243–256.
[2] R. Huber, *Eur. J. Biochem.* **1990**, *187*, 283–305.
[3] a) M. O. Senge, S. A. MacGowan, J. M. O'Brien, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17031–17063; b) M. O. Senge, *ECS Trans.* **2015**, *66*, 1–10.
[4] a) Y. Ding, W.-H. Zhu, Y. Xie, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2203–2256; b) M. Biesaga, K. Pyrzynska, M. Trojanowicz, *Talanta* **2000**, *51*, 209–224; c) Z. Zhang, D. S. Kim, C.-Y. Lin, H. Zhang, A. D. Lammer, V. M. Lynch, I. Popov, O. Š. Miljanić, E. V. Anslyn, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7769–7774; d) S. Minegishi, A. Yumura, H. Miyoshi, S. Negi, S. Taketani, R. Motterlini, R. Foresti, K. Kano, H. Kitagishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5984–5991.
[5] a) T. Hayashi, H. Ogoshi, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 355–364; b) M. Zawadzka, J. Wang, W. J. Blau, M. O. Senge, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 15–26; c) M. Harsha Vardhan Reddy, R. M. Al-Shammari, N. Al-Attar, E. Kennedy, L. Rogers, S. Lopez, M. O. Senge, T. E. Keyes, J. H. Rice, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 4386–4393; d) J. Liu, W. Zhou, J. Liu, I. Howard, G. Kilibarda, S. Schlabach, D. Coupry, M. Addicoat, S. Yoneda, Y. Tsutsui, T. Sakurai, S. Seki, Z. Wang, P. Lindemann, E. Redel, T. Heine, C. Wöll, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7441–7445; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7549–7553; e) S. Haupt, I. Lazar, H. Weitman, M. O. Senge, B. Ehrenberg, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 11412–11422; f) S. Richert, G. Bullard, J. Rawson, P. J. Angiolillo, M. J. Therien, C. R. Timmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5301–5304.

- [6] a) M. Ethirajan, Y. Chen, P. Joshi, R. K. Pandey, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 340–362; b) C. Moylan, E. M. Scanlan, M. O. Senge, *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 2238–2348; c) Q. Zou, M. Abbas, L. Zhao, S. Li, G. Shen, X. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1921–1927; d) S. Callaghan, M. O. Senge, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, <https://doi.org/10.1039/C8PP00008E>.
- [7] a) M. O. Senge, M. Fazekas, E. G. A. Notaras, W. J. Blau, M. Zawadzka, O. B. Locos, E. M. Ni Mhuirheartaigh, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2737–2774; b) J. Rawson, A. C. Stuart, W. You, M. J. Therien, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17561–17569; c) M. Zawadzka, J. Wang, W. J. Blau, M. O. Senge, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, *12*, 996–1007.
- [8] a) V. V. Roznyatovskiy, C.-H. Lee, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1921–1933; b) S. Shimizu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2730–2784; c) T. Sarma, P. K. Panda, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2785–2838; d) B. Szyszko, M. J. Bialek, E. Pacholska-Dudziak, L. Latos-Grażyński, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2839–2909; e) J. Mack, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3444–3478.
- [9] a) M. O. Senge, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1943–1960; b) J. S. Lindsey, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300–311; c) S. Hiroto, Y. Miyake, H. Shinokubo, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2910–3043.
- [10] a) N. Aratani, A. Osuka, Y. H. Kim, D. H. Jeong, D. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1458–1462; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1517–1521; b) H. S. Cho, D. H. Jeong, S. Cho, D. Kim, Y. Matsuzaki, K. Tanaka, A. Tsuda, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14642–14654; c) H. Shinokubo, A. Osuka, *Chem. Commun.* **2009**, 1011–1021; d) H.-W. Jiang, T. Tanaka, H. Mori, K. H. Park, D. Kim, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2219–2222; e) M. C. O'Sullivan, J. K. Sprafke, D. V. Kondratuk, C. Rinfray, T. D. W. Claridge, A. Saywell, M. O. Blunt, J. N. O'Shea, P. H. Beton, M. Malfois, H. L. Anderson, *Nature* **2011**, *469*, 72–75; f) P. Liu, Y. Hisamune, M. D. Peeks, B. Odell, J. Q. Gong, L. M. Herz, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8358–8362; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 8498–8502.
- [11] a) W. Auwärter, D. Écija, F. Klappenberger, J. V. Barth, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 105–120; b) J. M. Gottfried, *Surf. Sci. Rep.* **2015**, *70*, 259–379.
- [12] W. R. Scheidt, Y. J. Lee, *Struct. Bonding* **1987**, *64*, 1–70.
- [13] a) W. J. Song, M. S. Seo, S. D. George, T. Ohta, R. Song, M.-J. Kang, T. Toshi, T. Kitagawa, E. I. Solomon, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1268–1277; b) R. L. Khade, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7560–7563; c) P. F. Kuijpers, M. J. Tiekink, W. B. Breukelaar, D. L. J. Broere, N. P. van Leest, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7945–7952; d) Y. Liu, W. Xu, J. Zhang, W. Fuller, C. E. Schulz, J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5023–5026.
- [14] *Tetrapyrroles: Birth, Life and Death* (Hrsg.: M. J. Warren, A. G. Smith), Landes Bioscience, Austin, Texas, **2009**.
- [15] M. O. Senge, A. A. Ryan, K. A. Letchford, S. A. MacGowan, T. Mielke, *Symmetry* **2014**, *6*, 781–843.
- [16] B. Kräutler, *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 806–810.
- [17] I. Beletskaya, V. S. Tyurin, A. Y. Tsivadze, R. Guillard, C. Stern, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1659–1713.
- [18] a) B. Wehrle, H.-H. Limbach, M. Köcher, O. Ermer, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 934–936; *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 914–917; b) P. Wacker, K. Dahms, M. O. Senge, E. Kleinpeter, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2182–2190; c) S. Gawinkowski, G. Orzanowska, K. Izdebska, M. O. Senge, J. Waluk, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10039–10049; d) K. E. Thomas, L. J. McCormick, H. Vazquez-Lima, A. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10088–10092; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10222–10226.
- [19] International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), 2014, Compendium of Chemical Terminology, Gold Book, S. 835, aus <http://goldbook.iupac.org/pdf/goldbook.pdf>, Stand März 2018.
- [20] T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80.
- [21] a) J. A. Shelnutz, X.-Z. Song, J.-G. Ma, S.-L. Jia, W. Jentzen, C. J. Medforth, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 31–42; b) K. M. Barkigia, M. W. Renner, M. O. Senge, J. Fajer, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 2173–2180.
- [22] G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541–2558.
- [23] V. Villari, P. Mineo, E. Scamporrino, N. Micali, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 12989–12998.
- [24] P. Bhyrappa, S. R. Wilson, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8492–8502.
- [25] a) S. B. Lei, C. Wang, S. X. Yin, H. N. Wang, F. Xi, H. W. Liu, B. Xu, L. J. Wan, C. L. Bai, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 10838–10841; b) Z. Zhang, T. Imae, *Nano Lett.* **2001**, *1*, 241–243.
- [26] I. Radivojevic, I. Likhtina, X. Shi, S. Singh, C. M. Drain, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1643–1645.
- [27] T. Ishizuka, M. Sankar, Y. Yamada, S. Fukuzumi, T. Kojima, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6481–6483.
- [28] A. Garcia-Lekue, R. González-Moreno, S. Garcia-Gil, D. F. Pickup, L. Floreano, A. Verdini, A. Cossaro, J. A. Martín-Gago, A. Arnau, C. Rogero, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 15378–15384.
- [29] a) S. Pagola, P. W. Stephens, D. S. Bohle, A. D. Kosar, S. K. Madsen, *Nature* **2000**, *404*, 307–310; b) M. O. Senge, S. Hantscher, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 247–249.
- [30] G. T. Oostergetel, H. van Amerongen, E. J. Boekema, *Photosynth. Res.* **2010**, *104*, 245–255.
- [31] W. Yang, B. Li, H. Wang, O. Alduhaish, K. Alfooty, M. A. Zayed, P. Li, H. D. Arman, B. Chen, *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 2000–2004.
- [32] L. Zeininger, F. Lodermeier, R. D. Costa, D. M. Guldi, A. Hirsch, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8842–8845.
- [33] M. Paoli, J. Marles-Wright, A. Smith, *DNA Cell Biol.* **2002**, *21*, 271–280.
- [34] S.-R. Yeh, S. Han, D. L. Rousseau, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 727–736.
- [35] S. E. J. Bowman, K. L. Bren, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 1118–1130.
- [36] a) A. M. Berghuis, G. D. Brayer, *J. Mol. Biol.* **1992**, *223*, 959–976; b) W. Jentzen, X.-Z. Song, J. A. Shelnutz, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 1684–1699.
- [37] J. A. Hodge, M. G. Hill, H. B. Gray, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 809–812.
- [38] a) P. A. Arnold, D. R. Benson, D. J. Brink, M. P. Hendrich, G. S. Jas, M. L. Kennedy, D. T. Petasis, M. Wang, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5306–5315; b) A. B. Cowley, M. L. Kennedy, S. Silchenko, G. S. Lukat-Rodgers, K. R. Rodgers, D. R. Benson, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9985–10001.
- [39] a) J.-G. Ma, M. Laberge, X.-Z. Song, W. Jentzen, S.-L. Jia, J. Zhang, J. M. Vanderkooi, J. A. Shelnutz, *Biochemistry* **1998**, *37*, 5118–5128; b) J.-G. Ma, J. M. Vanderkooi, J. Zhang, S.-L. Jia, J. A. Shelnutz, *Biochemistry* **1999**, *38*, 2787–2795.
- [40] M. O. Senge, M. W. Renner, W. W. Kalisch, J. Fajer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 381–385.
- [41] a) M. F. Perutz, *Nature* **1970**, *228*, 726–734; b) R. van Grondelle, J. P. Dekker, T. Gillbro, V. Sundstrom, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **1994**, *1187*, 1–65.
- [42] A. Freer, S. Prince, K. Sauer, M. Papiz, A. Hawthornthwaite-Lawless, G. McDermott, R. Cogdell, N. W. Isaacs, *Structure* **1996**, *4*, 449–462.
- [43] a) J. C. Kendrew, R. E. Dickerson, B. E. Strandberg, R. G. Hart, D. R. Davies, D. C. Phillips, V. C. Shore, *Nature* **1960**, *185*, 422–427; b) R. E. Fenna, B. W. Matthews, *Nature* **1975**, *258*, 573–577; c) B. W. Matthews, R. E. Fenna, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 309–317; d) D. E. Tronrud, M. F. Schmid, B. W. Matthews, *J. Mol. Biol.* **1986**, *188*, 443–454.

- [44] a) R. C. Ladner, E. J. Heidner, M. F. Perutz, *J. Mol. Biol.* **1977**, *114*, 385–413; b) J. F. Deatherage, R. S. Loe, K. Moffat, *J. Mol. Biol.* **1976**, *104*, 723–728.
- [45] a) M. O. Senge, K. M. Smith, *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 841–846; b) M. O. Senge, N. W. Smith, K. M. Smith, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 1259–1265; c) S. A. MacGowan, M. O. Senge, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 1228–1237; d) S. A. MacGowan, M. O. Senge, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11621–11623; e) S. A. MacGowan, M. O. Senge, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **2016**, *1857*, 427–442.
- [46] a) P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486–516; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 502–532; b) S. K. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3784–3809; c) N. Busschaert, C. Caltagirone, W. V. Rossom, P. A. Gale, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8038–8155; d) G. I. Vargas-Zúñiga, J. L. Sessler, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *345*, 281–296.
- [47] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2184–2185.
- [48] a) D. Jacoby, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 220–222; b) L. Bonomo, O. Dandin, E. Solari, C. Floriani, R. Scopelliti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 913–915; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 963–966; c) C. Floriani, R. Floriani-Moro, *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 167–233.
- [49] J. L. Sessler, S. J. Weghorn, *Expanded, Contracted & Isomeric Porphyrins*, Pergamon Press, Oxford, **1997**.
- [50] J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17–55.
- [51] a) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140–5141; b) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, *Chem. Commun.* **1998**, 1–8.
- [52] H. Miyaji, P. Anzenbacher, Jr., J. L. Sessler, E. R. Bleasdale, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **1999**, 1723–1724.
- [53] a) P. A. Gale, L. J. Twyman, C. I. Handlin, J. L. Sessler, *Chem. Commun.* **1999**, 1851–1852; b) S. Camiolo, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2000**, 1129–1130; c) C. J. Woods, S. Camiolo, M. E. Light, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. A. King, P. A. Gale, J. W. Essex, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8644–8652; d) S. K. Kim, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6128–6131.
- [54] M. Alešković, I. Halasz, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2051–2058.
- [55] C. J. Medforth, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5583–5586.
- [56] a) W. E. Allen, P. A. Gale, C. T. Brown, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12471–12472; b) Y. Furusho, T. Aida, *Chem. Commun.* **1997**, 2205–2206.
- [57] L. Adriaenssens, P. Ballester, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3261–3277.
- [58] a) Diese Abbildung wurde unter Verwendung von Mercury CSD 2.0^[58b] generiert, und die Daten wurden vom Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) heruntergeladen: C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2016**, *72*, 171–179; b) C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466–470.
- [59] a) P. A. Gale, J. L. Sessler, W. E. Allen, N. A. Tvermoes, V. Lynch, *Chem. Commun.* **1997**, 665–666; b) P. Anzenbacher, Jr., K. Jursíková, V. M. Lynch, P. A. Gale, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11020–11021.
- [60] L. Escobar, G. Aragay, P. Ballester, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13682–13689.
- [61] a) J. L. Sessler, P. Anzenbacher, Jr., K. Jursíková, H. Miyaji, J. W. Genge, N. A. Tvermoes, W. E. Allen, J. A. Shriver, P. A. Gale, V. Král, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2401–2408; b) H. Miyaji, W. Sato, J. L. Sessler, V. M. Lynch, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1369–1373.
- [62] a) P. A. Gale, J. W. Genge, V. Král, M. A. McKerverey, J. L. Sessler, A. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8443–8444; b) L. Bonomo, E. Solari, G. Toraman, R. Scopelliti, M. Latronico, C. Floriani, *Chem. Commun.* **1999**, 2413–2414; c) W. Sato, H. Miyaji, J. L. Sessler, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6731–6736.
- [63] L. Escobar, F. A. Arroyave, P. Ballester, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1097–1106.
- [64] P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Lynch, P. I. Sansom, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7881–7884.
- [65] a) P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *213*, 79–128; b) P. A. Gale, P. Anzenbacher, Jr., J. L. Sessler, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 57–102.
- [66] a) P. Anzenbacher, Jr., K. Jursíková, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9350–9351; b) K. D. Bhatt, D. J. Vyas, B. A. Makwana, S. M. Darjee, V. K. Jain, H. Shah, *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 731–737.
- [67] V. Král, J. L. Sessler, T. V. Shishkanova, P. A. Gale, R. Volf, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8771–8775.
- [68] a) P. A. Gale, M. B. Hursthouse, M. E. Light, J. L. Sessler, C. N. Warriner, R. S. Zimmerman, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6759–6762; b) W. Yang, Z. Yin, C.-H. Wang, J. He, X. Zhu, J.-P. Cheng, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9244–9252.
- [69] A. Aydogan, A. Koca, M. K. Şener, J. L. Sessler, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3764–3767.
- [70] J. L. Sessler, P. A. Gale, J. W. Genge, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1095–1099.
- [71] a) G. Cafeo, M. De Rosa, F. H. Kohnke, P. Neri, A. Soriente, L. Valenti, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 153–155; b) G. Cafeo, M. De Rosa, F. H. Kohnke, A. Soriente, C. Talotta, L. Valenti, *Molecules* **2009**, *14*, 2594–2601.
- [72] G. Cafeo, F. H. Kohnke, L. Valenti, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4138–4140.
- [73] D. S. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 532–546.
- [74] a) T. G. Levitskaia, M. Marquez, J. L. Sessler, J. A. Shriver, T. Vercouter, B. A. Moyer, *Chem. Commun.* **2003**, 2248–2249; b) S. K. Kim, J. L. Sessler, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2525–2536; c) S. K. Kim, J. Lee, N. J. Williams, V. M. Lynch, B. P. Hay, B. A. Moyer, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15079–15085; d) S. K. Kim, V. M. Lynch, B. P. Hay, J. S. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1404–1413; e) Q. He, Z. Zhang, J. T. Brewster, V. M. Lynch, S. K. Kim, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9779–9782; f) Y. Yeon, S. Leem, C. Wagen, V. M. Lynch, S. K. Kim, J. L. Sessler, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4396–4399; g) R. J. Ellis, B. Reinhart, N. J. Williams, B. A. Moyer, V. S. Bryantsev, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5610–5613.
- [75] J. L. Sessler, A. Andrievsky, P. A. Gale, V. Lynch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2782–2785; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2954–2957.
- [76] G. Gil-Ramírez, M. Chas, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2520–2521.
- [77] a) J. S. Park, F. Le Derf, C. M. Bejger, V. M. Lynch, J. L. Sessler, K. A. Nielsen, C. Johnsen, J. O. Jeppesen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 848–854; b) C. M. Davis, J. M. Lim, K. R. Larsen, D. S. Kim, Y. M. Sung, D. M. Lyons, V. M. Lynch, K. A. Nielsen, J. O. Jeppesen, D. Kim, J. S. Park, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10410–10417.
- [78] a) G. Cafeo, G. Carbotti, A. Cuzzola, M. Fabbri, S. Ferrini, F. H. Kohnke, G. Papanikolaou, M. R. Plutino, C. Rosano, A. J. P. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2544–2551; b) Q. He, M. Kelliher, S. Bähring, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7140–7143; c) S.-K. Ko, S. K. Kim, A. Share, V. M. Lynch, J. Park, W. Namkung, W. V. Rossom, N. Busschaert, P. A. Gale, J. L. Sessler, I. Shin, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 885–892.
- [79] R. Lappano, C. Rosano, A. Pisano, M. F. Santolla, E. M. De Francesco, P. De Marco, V. Dolce, M. Ponassi, L. Felli, G.

- Cafeo, F. H. Kohnke, S. Abonante, M. Maggiolini, *Dis. Models Mech.* **2015**, *8*, 1237–1246.
- [80] M. Bernátková, H. Dvořáková, B. Andrioletti, V. Král, P. Bouř, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5518–5526.
- [81] a) V. Král, J. L. Sessler, R. S. Zimmerman, D. Seidel, V. Lynch, B. Andrioletti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1055–1058; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1097–1100; b) C. Bucher, D. Seidel, V. Lynch, V. Král, J. L. Sessler, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3103–3106.
- [82] J. W. Buchler, L. Puppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *740*, 142–163.
- [83] I. Bischoff, X. D. Feng, M. O. Senge, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5573–5583.
- [84] W. Dehaen, *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *24*, 75–102.
- [85] C. Bucher, R. S. Zimmerman, V. Lynch, V. Král, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2099–2100.
- [86] a) J. L. Sessler, R. S. Zimmerman, C. Bucher, V. Král, B. Andrioletti, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1041–1057; b) E. M. Finnigan, S. Giordani, M. O. Senge, T. McCabe, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 2464–2470; c) M. Bernátková, B. Andrioletti, V. Král, E. Rose, J. Vaissermann, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8140–8143; d) J. W. Buchler, K. L. Lay, Y. J. Lee, W. R. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 432–432; *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 456–457.
- [87] T. Ema, M. O. Senge, N. Y. Nelson, H. Ogoshi, K. M. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1879–1881; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1951–1953.
- [88] M. O. Senge in *The Porphyrin Handbook, Bd. 1* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, New York, **2000**, S. 239–347.
- [89] A. Stone, E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2735–2748.
- [90] a) M. O. Senge, W. W. Kalisch, *Z. Naturforsch. B* **1999**, *54*, 943–959; b) M. O. Senge, *Z. Naturforsch. B* **2000**, *55*, 336–344.
- [91] M. O. Senge, T. P. Forsyth, L. T. Nguyen, K. M. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *33*, 2485–2487; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2554–2557.
- [92] a) D. K. Lavalley, *The Chemistry and Biochemistry of N-Substituted Porphyrins*, VCH, Weinheim, **1987**; b) M. O. Senge, W. W. Kalisch, S. Runge, *Eur. J. Org. Chem.* **1997**, 1345–1352; c) unveröffentlichte Ergebnisse.
- [93] M. J. Webb, N. Bamos, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2351–2366.
- [94] A. Rosa, G. Ricciardi, E. J. Baerends, A. Romeo, L. M. Scolaro, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 11468–11482.
- [95] V. B. Sheinin, E. L. Ratkova, N. Z. Mamardashvili, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2008**, *12*, 1211–1219.
- [96] M. M. Kruk, A. S. Starukhin, N. Z. Mamardashvili, G. M. Mamardashvili, Y. B. Ivanova, O. V. Maltseva, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2009**, *13*, 1148–1158.
- [97] a) S. Yoshimoto, T. Sawaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15944–15949; b) Y. Arai, H. Segawa, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4279–4281; c) M. A. Gradova, V. N. Kuryakov, A. V. Lobanov, *Macrocyclic Chem.* **2015**, *8*, 244–251.
- [98] T. Honda, T. Nakanishi, K. Ohkubo, T. Kojima, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10155–10163.
- [99] Y. Arai, H. Segawa, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 7773–7780.
- [100] T. Nakanishi, T. Kojima, K. Ohkubo, T. Hasobe, K.-i. Nakayama, S. Fukuzumi, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 7492–7500.
- [101] S. Frühbeißer, G. Mariani, F. Gröhn, *Polymers* **2016**, *8*, 180.
- [102] M. Zawadzka, J. Wang, W. J. Blau, M. O. Senge, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2013**, *17*, 1129–1133.
- [103] R. Franco, J.-G. Ma, Y. Lu, G. C. Ferreira, J. A. Shelnutt, *Biochemistry* **2000**, *39*, 2517–2529.
- [104] a) G. De Luca, A. Romeo, L. M. Scolaro, G. Ricciardi, A. Rosa, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5979–5988; b) S. Thyagarajan, T. Leiding, S. P. Årsköld, A. V. Cheprakov, S. A. Vinogradov, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9909–9920; c) S. Aronoff, *J. Phys. Chem.* **1958**, *62*, 428–431; d) A. B. Rudine, B. D. Delfatti, C. C. Wamser, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6040–6049; e) A. Neuberger, F. R. S. Scott, J. J. Scott, *Proc. R. Soc. London, A* **1952**, *213*, 307–326; f) H. Ogoshi, E. Watanabe, Z. Yoshida, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3241–3245.
- [105] N. Hirayama, A. Takenaka, Y. Sasada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 330–331.
- [106] T. Honda, T. Kojima, S. Fukuzumi, *Chem. Commun.* **2009**, 4994–4996.
- [107] W. Suzuki, H. Kotani, T. Ishizuka, K. Ohkubo, Y. Shiota, K. Yoshizawa, S. Fukuzumi, T. Kojima, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4669–4679.
- [108] W. Suzuki, H. Kotani, T. Ishizuka, Y. Shiota, K. Yoshizawa, T. Kojima, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6359–6362.
- [109] Ö. Almarsson, A. Blaskó, T. C. Bruice, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10239–10252.
- [110] a) S. Al-Karadaghi, R. Franco, M. Hansson, J. A. Shelnutt, G. Isaya, G. C. Ferreira, *Trends Biochem. Sci.* **2006**, *31*, 135–142; b) A. Medlock, L. Swartz, T. A. Dailey, H. A. Dailey, W. N. Lanzilotta, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 1789–1793.
- [111] a) H. A. Dailey in *Biosynthesis of Heme and Chlorophylls* (Hrsg.: H. A. Dailey), McGraw-Hill, New York, **1990**, S. 123–163; b) C. J. Walker, J. D. Weinstein, *Plant Physiol.* **1991**, *95*, 1189–1196; c) T. Karlberg, M. D. Hansson, R. K. Yengo, R. Johansson, H. O. Thorvaldsen, G. C. Ferreira, M. Hansson, S. Al-Karadaghi, *J. Mol. Biol.* **2008**, *378*, 1074–1083.
- [112] A. G. Cochran, P. G. Schultz, *Science* **1990**, *249*, 781–783.
- [113] a) G. A. Karger, J. D. Reid, C. N. Hunter, *Biochemistry* **2001**, *40*, 9291–9299; b) Y. Lu, A. Sousa, R. Franco, A. Mangravita, G. C. Ferreira, I. Moura, J. A. Shelnutt, *Biochemistry* **2002**, *41*, 8253–8262; c) Z. Shi, R. Franco, R. Haddad, J. A. Shelnutt, G. C. Ferreira, *Biochemistry* **2006**, *45*, 2904–2912.
- [114] E. Sigfridsson, U. Ryde, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, *8*, 273–282.
- [115] M. Ravikanth, T. K. Chandrashekar, *Struct. Bonding* **1995**, *82*, 105–188.
- [116] M. O. Senge, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, *16*, 3–36.
- [117] a) M. J. Hamor, T. A. Hamor, J. L. Hoard, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1938–1942; b) E. B. Fleischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1353–1354; c) E. B. Fleischer, C. K. Miller, L. E. Webb, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2342–2347.
- [118] a) B. Evans, K. M. Smith, J.-H. Fuhrhop, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 443–446; b) C. J. Medforth, M. D. Berber, K. M. Smith, J. A. Shelnutt, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3719–3722; c) M. O. Senge, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 733–743.
- [119] C. J. Medforth, M. O. Senge, K. M. Smith, L. D. Sparks, J. A. Shelnutt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9859–9869.
- [120] a) K. M. Barkigia, M. D. Berber, J. Fajer, C. J. Medforth, M. W. Renner, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8851–8857; b) A. Regev, T. Galili, C. J. Medforth, K. M. Smith, K. M. Barkigia, J. Fajer, H. Levanon, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 2520–2526.
- [121] Y. Yamamoto, A. Yamamoto, S. – y. Furuta, M. Horie, M. Kodama, W. Sato, K.-y. Akiba, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, D. Hashizume, F. Iwasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14540–14541.
- [122] A. B. J. Parusel, T. Wondimagegn, A. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6371–6374.
- [123] D. Dolphin, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 275–283.
- [124] a) J. Takeda, T. Ohya, M. Sato, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2877–2880; b) P. Bhyrappa, M. Nethaji, V. Krishnan, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 869–872.
- [125] a) K. M. Kadish, E. V. Caemelbecke, F. D'Souza, C. J. Medforth, K. M. Smith, A. Tabard, R. Guilard, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2984–2989; b) P. Ochsenbein, K. Ayougou, D. Mandon, J. Fischer, R. Weiss, R. N. Austin, K. Jayaraj, A. Gold, J. Terner, J. Fajer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 348–350; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 355–357.

- [126] a) S. Gentemann, C. J. Medforth, T. P. Forsyth, D. J. Nurco, K. M. Smith, J. Fajer, D. Holten, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7363–7368; b) S. Gentemann, C. J. Medforth, T. Ema, N. Y. Nelson, K. M. Smith, J. Fajer, D. Holten, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *245*, 441–447; c) C. M. Drain, C. Kirmaier, C. J. Medforth, D. J. Nurco, K. M. Smith, D. Holten, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11984–11993; d) S. Gentemann, N. Y. Nelson, L. Jaquinod, D. J. Nurco, S. H. Leung, C. J. Medforth, K. M. Smith, J. Fajer, D. Holten, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 1247–1254.
- [127] M. W. Renner, K. M. Barkigia, Y. Zhang, C. J. Medforth, K. M. Smith, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8582–8592.
- [128] P. Tagliatesta, J. Li, M. Autret, E. V. Caemelbecke, A. Villard, F. D'Souza, K. M. Kadish, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5570–5576.
- [129] D. J. Nurco, C. J. Medforth, T. P. Forsyth, M. M. Olmstead, K. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10918–10919.
- [130] J. Fajer, *J. Pept. Res.* **2000**, *4*, 382–385.
- [131] K. M. Barkigia, M. W. Renner, L. R. Furenid, C. J. Medforth, K. M. Smith, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3627–3635.
- [132] M. O. Senge, W. W. Kalisch, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 6103–6116.
- [133] L. D. Sparks, C. J. Medforth, M.-S. Park, J. R. Chamberlain, M. R. Ondrias, M. O. Senge, K. M. Smith, J. A. Shelnutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 581–592.
- [134] K. M. Barkigia, D. J. Nurco, M. W. Renner, D. Melamed, K. M. Smith, J. Fajer, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 322–326.
- [135] Eine vermeintliche triklinische Modifikation, die bei genauem Hinsehen eine Kernmonosäure mit N-H-gebundenem Ethoxid zu sein scheint: M. O. Senge, *Z. Naturforsch. B* **1999**, *54*, 821–824.
- [136] M. Kielmann, K. J. Flanagan, K. Norvaiša, D. Intrieri, M. O. Senge, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5122–5134.
- [137] M. Roucan, M. Kielmann, S. J. Connon, S. S. R. Bernhard, M. O. Senge, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 26–29.
- [138] M. Kielmann, C. Prior, M. O. Senge, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 7529–7550.
- [139] R. Paolesse, S. Nardis, D. Monti, M. Stefanelli, C. Di Natale, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2517–2583.
- [140] Q. Zhang, X. Zheng, G. Kuang, W. Wang, L. Zhu, R. Pang, X. Shi, X. Shang, X. Huang, P. N. Liu, N. Lin, *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1241–1247.
- [141] Y. Furusho, T. Kimura, Y. Mizuno, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5267–5268.
- [142] a) J. R. Askim, M. Mahmoudi, K. S. Suslick, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8649–8682; b) L. Wang, H. Li, J. Deng, D. Cao, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 3078–3091; c) S. Ishihara, J. Labuta, W. V. Rossom, D. Ishikawa, K. Minami, J. P. Hill, K. Ariga, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 9713–9746; d) H. Lee, K.-I. Hong, W.-D. Jang, *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *354*, 46–73.
- [143] N. Venkatramaiah, C. F. Pereira, R. F. Mendes, F. A. Almeida Paz, J. P. C. Tomé, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 4515–4522.
- [144] A. Rana, P. K. Panda, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 12164–12168.
- [145] T. Ema, N. Ura, K. Eguchi, Y. Ise, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6090–6092.
- [146] J. Yang, Z. Wang, K. Hu, Y. Li, J. Feng, J. Shi, J. Gu, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 11956–11964.
- [147] *Neurosciences—From Molecule to Behavior: a university textbook* (Hrsg.: C. G. Galizia, P.-M. Lledo), Springer, Heidelberg, **2013**.
- [148] a) K. Persaud, G. Dodd, *Nature* **1982**, *299*, 352–355; b) F. Röck, N. Barsan, U. Weimar, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 705–725; c) K. Suslick, *MRS Bull.* **2004**, *29*, 720–725; d) Y. Vlasov, A. Legin, A. Rudnitskaya, C. Di Natale, A. D'Amico, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1965–1983; e) Y. Tahara, K. Toko, *IEEE Sens. J.* **2013**, *13*, 3001–3011.
- [149] a) A. Catini, R. Kumar, R. Capuano, E. Martinelli, R. Paolesse, C. Di Natale, *Sensors* **2016**, *16*, 1640; b) C. Di Natale, R. Paolesse, A. Macagnano, A. Mantini, P. Mari, A. D'Amico, *Sens. Actuators B* **2000**, *68*, 319–323; c) C. Di Natale, D. Salimbeni, R. Paolesse, A. Macagnano, A. D'Amico, *Sens. Actuators B* **2000**, *65*, 220–226; d) A. D'Amico, C. Di Natale, R. Paolesse, A. Macagnano, A. Mantini, *Sens. Actuators B* **2000**, *65*, 209–215; e) C. Di Natale, R. Paolesse, A. Macagnano, V. I. Troitsky, T. S. Berzina, A. D'Amico, *Anal. Chim. Acta* **1999**, *384*, 249–259; f) C. Di Natale, R. Paolesse, A. Macagnano, A. Mantini, C. Goletti, A. D'Amico, *Sens. Actuators B* **1998**, *52*, 162–168.
- [150] a) J. H. Leopold, L. D. J. Bos, P. J. Sterk, M. J. Schultz, N. Fens, I. Horvath, A. Bikov, P. Montuschi, C. Di Natale, D. H. Yates, A. Abu-Hanna, *J. Breath Res.* **2015**, *9*, 046002; b) C. Di Natale, A. Macagnano, F. Davide, A. D'Amico, R. Paolesse, T. Boschi, M. Faccio, G. Ferri, *Sens. Actuators B* **1997**, *44*, 521–526.
- [151] a) N. A. Rakow, K. S. Suslick, *Nature* **2000**, *406*, 710–713; b) N. A. Rakow, K. S. Suslick in *Artificial Chemical Sensing: Olfaction and the Electronic Nose* (Hrsg.: J. R. Stetter, W. R. Penrose), The Electrochemical Society, Pennington, **2001**, S. 8–13; c) K. S. Suslick, N. A. Rakow, A. Sen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11133–11138.
- [152] a) J. R. Askim, Z. Li, M. K. LaGasse, J. M. Rankin, K. S. Suslick, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 199–206; b) Z. Li, W. P. Bassett, J. R. Askim, K. S. Suslick, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15312–15315.
- [153] Y. Zhang, J. R. Askim, W. Zhong, P. Orlean, K. S. Suslick, *Analyst* **2014**, *139*, 1922–1928.
- [154] S. H. Lim, L. Feng, J. W. Kemling, C. J. Musto, K. S. Suslick, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 562–567.
- [155] Z. Li, K. S. Suslick, *ACS Sens.* **2016**, *1*, 1330–1335.
- [156] M. C. Janzen, J. B. Ponder, D. P. Bailey, C. K. Ingison, K. S. Suslick, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 3591–3600.
- [157] a) Y. Zilberman, Y. Chen, S. R. Sonkusale, *Sens. Actuators B* **2014**, *202*, 976–983; b) J. P. Mensing, A. Wisitsoraat, A. Tuantranont, T. Kercharoen, *Sens. Actuators B* **2013**, *176*, 428–436; c) W. Yang, J. Xu, Y. Mao, Y. Yang, Y. Jiang, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2016**, *46*, 735–740.
- [158] S. A. Brittle, T. H. Richardson, A. D. F. Dunbar, S. M. Turega, C. A. Hunter, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 4882–4887.
- [159] S. Carturan, M. Tonezzer, A. Quaranta, G. Maggioni, M. Buffa, R. Milan, *Sens. Actuators B* **2009**, *137*, 281–290.
- [160] a) J. Roales, J. M. Pedrosa, M. G. Guillén, T. Lopes-Costa, P. Castillero, A. Barranco, A. R. González-Elipse, *Sensors* **2015**, *15*, 11118–11132; b) M. Evyapan, A. D. F. Dunbar, *Sens. Actuators B* **2015**, *206*, 74–83; c) D. Çaycı, S. G. Stanciu, İ. Çapan, M. Erdoğan, B. Güner, R. Hristu, G. A. Stanciu, *Sens. Actuators B* **2011**, *158*, 62–68; d) V. C. Smith, S. V. Batty, T. Richardson, K. A. Foster, R. A. W. Johnstone, A. J. F. N. Sobral, A. M. D. R. Gonsalves, *Thin Solid Films* **1996**, *284*, 911–914; e) K. Nakagawa, K. Kumon, C. Tsutsumi, K. Tabuchi, T. Kitagawa, Y. Sadaoka, *Sens. Actuators B* **2000**, *65*, 138–140; f) A. D. F. Dunbar, T. H. Richardson, J. Hutchinson, C. A. Hunter, *Sens. Actuators B* **2008**, *128*, 468–481; g) S. Z. Topal, M. Z. Ongun, E. Onal, K. Ertekin, C. Hirel, *Dyes Pigm.* **2017**, *144*, 102–109.
- [161] M. O. Senge, I. Bischoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1735–1751.
- [162] I. K. Thomassen, L. J. McCormick, A. Ghosh, *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 4257–4259.

Manuskript erhalten: 31. Mai 2018

Akzeptierte Fassung online: 1. August 2018

Endgültige Fassung online: 5. November 2018